

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Perfil clínico de la hipertrigliceridemia asociada a  
riesgo cardiometabólico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Joaquín Julio Millán Pérez**

DIRECTOR

**Jesús Millán Núñez-Cortés**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**



**Perfil Clínico de la Hipertrigliceridemia  
asociada a Riesgo Cardiometabólico**

*Tesis Doctoral*

**Joaquín Julio Millán Pérez**

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**



**Perfil Clínico de la Hipertrigliceridemia  
asociada a Riesgo Cardiometabólico**

***Tesis Doctoral***

**Autor: Joaquín Julio Millán Pérez**

**Director: Prof. Jesús Millán Núñez-Cortés**

**Madrid, 2015**



**Jesús Millán Núñez-Cortés, Catedrático de Medicina del Departamento de Medicina de la Universidad Complutense, emite el presente**

### **INFORME**

**sobre el trabajo de investigación “Perfil Clínico de la Hipertrigliceridemia asociada a Riesgo Cardiometabólico” presentado por D. Joaquín Julio Millán Pérez para optar al Grado de Doctor.**

**Quien suscribe, como Director del trabajo, considera que reúne todas y cada una de las condiciones para su presentación, lectura y defensa como Tesis Doctoral.**

**Hace constar que el planteamiento de los objetivos es correcto y que la metodología empleada permite alcanzar unos resultados significativos, de los que cabe extraer conclusiones relevantes.**

**Para que conste, firma el presente en Madrid, a treinta de septiembre de dos mil quince.**

## **RESUMEN**

## **Introducción**

Las dislipemias son consideradas como uno de los factores de riesgo fundamentales, y corresponsables de una gran parte de los accidentes cardiovasculares, que son los procesos determinantes de la morbimortalidad de origen cardiovascular.

El factor de riesgo lipídico cLDL es el que tiene un mayor impacto. De hecho, todos los esfuerzos para reducir y controlar el colesterol total y el cLDL mediante la intervención en el estilo de vida y -si es preciso- con fármacos, han conducido a una reducción de la morbimortalidad cardiovascular, tanto en los pacientes en prevención primaria como en prevención secundaria.

Sin embargo, a pesar de un tratamiento óptimo de la dislipemia asociada al metabolismo del colesterol y concretamente de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), por ejemplo con estatinas; el riesgo cardiovascular permanece elevado (este es el concepto de riesgo residual). Uno de los elementos que contribuyen a dicho riesgo es la dislipemia “no LDL-dependiente”, básicamente relacionada con la hipertrigliceridemia y/o con cifras bajas de cHDL. Además, se da la circunstancia de que este riesgo es modificable, asimismo, con intensificación en los hábitos relacionados con el estilo de vida y con una estrategia farmacológica asociada a la terapia hipocolesterolemiaante, que tenga como objetivo el descenso de los triglicéridos o el incremento del cHDL.

Por tanto, diagnosticar y reconocer la dislipemia no dependiente del cLDL es determinante para tratar correctamente de forma global el riesgo vascular y reducirlo de forma adicional. De ahí la importancia de la dislipemia dependiente de los triglicéridos,

sóla o acompañada de modificaciones en la concentración de las lipoproteínas de alta densidad, cuyo efecto antiaterogénico es suficientemente conocido.

## **Objetivos**

Considerando que las hipertrigliceridemias (HTG) son procesos de elevada complejidad, que frecuentemente se asocian a otros trastornos metabólicos en el contexto de un síndrome metabólico, y muy especialmente a un descenso de los niveles de cHDL, los objetivos principales del presente trabajo de investigación han sido:

- 1.- Conocer las características diferenciales de las hipertrigliceridemias que se acompañan de un descenso de HDL en relación con aquellas hipertrigliceridemias que se presentan aisladas; más específicamente, la prevalencia de la asociación de HTG con HDL bajo, y los factores asociados a la HTG que se acompaña de HDL bajo.
- 2.- Establecer los rasgos diferenciales de los pacientes con hipertrigliceridemia cuando este trastorno se presenta en el contexto de un síndrome metabólico de riesgo cardiovascular; y mas concretamente, conocer las características y utilidad del fenotipo de cintura hipertrigliceridémica (hipertrigliceridemia asociada a obesidad visceral).

## **Material y Métodos**

Los datos que se presentan en el presente trabajo provienen del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Se trata de un estudio epidemiológico, prospectivo, observacional, no controlado, multicéntrico nacional, de hasta 12 meses de seguimiento, que se ha llevado a cabo en las Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). El presente estudio es un

subestudio del registro general, y se ha diseñado y llevado a cabo específicamente para dar cumplida respuesta a los objetivos señalados.

En el estudio se han cumplido las normas de buena práctica clínica. Los pacientes han firmado el consentimiento informado para la inclusión en el estudio y se ha desarrollado siguiendo las condiciones habituales de la práctica clínica.

Los criterios de inclusión de pacientes fueron: ambos sexos y cualquier edad, estado general conservado, consentimiento informado, y haber sido remitido/a a una Unidad de Lípidos de la SEA con una cifra de triglicéridos superior a 200 mg/dL. Han sido criterios de exclusión: la incapacidad para colaborar en el estudio o las enfermedades graves que pudieran condicionar el pronóstico a corto plazo.

Las variables estudiadas fueron: parámetros analíticos (perfil lipídico, glucemia, hemoglobina glicosilada), parámetros antropométricos (peso, talla, IMC, perímetro de la cintura), presión arterial (sistólica y diastólica), comorbilidades metabólicas, lesiones en órganos diana, estilo de vida (dieta, ejercicio, alcohol), tipo de hipertrigliceridemia, tratamientos cardiovasculares e hipolipemiantes, antecedentes personales de accidentes cardiovasculares (enfermedad coronaria, cerebrovascular y/o arteriopatía periférica) y antecedentes familiares.

Los análisis de laboratorio se realizaban por métodos estandarizados en las distintas Unidades de Lípidos e incluyeron un perfil lipídico completo, como ya se ha señalado (colesterol total, cHDL, triglicéridos y cLDL calculado por la fórmula de Friedewald; siempre y cuando la cifra de triglicéridos fuera inferior a 400 mg/dl).



El registro incluye 1524 pacientes, de ambos sexos, atendidos en las Unidades de Lípidos de Atención Especializada, con triglicéridos superiores a 200 mg/dl (en la primera determinación realizada en la Unidad). Los pacientes eran incluidos en el estudio de forma consecutiva, excluyendo aquellos con esperanza de vida corta, diagnosticados de neoplasia o incapaces de colaborar en el estudio.

Se estudiaron y analizaron las distintas variables del grupo de pacientes con hipertrigliceridemia (HTG) y HDL bajo (HDLb) comparativamente con aquellos otros con HTG y HDL normal (HDLn). Se consideró como criterio de cHDL bajo una cifra inferior a 40 mg/dl en el hombre y a 50 mg/dl en la mujer.

Se consideraron como criterios diagnósticos de síndrome metabólico los señalados por NCEP-ATPIII y por IDF. De acuerdo con los criterios modificados del NCEP-ATPIII se estableció a pacientes con presencia de al menos tres de los siguientes parámetros: perímetro de la cintura  $\geq 102$  cm (hombres) ó  $\geq 88$  cm (mujeres); presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg ó presión arterial diastólica  $\geq 85$  mmHg; glucosa plasmática en ayunas  $\geq 100$  mg/dL; triglicéridos plasmáticos  $\geq 150$  mg/dL; cHDL  $\leq 40$  mg/dL (hombres) ó  $\leq 50$  mg/dL (mujeres); o tratamiento para tales factores de riesgo. Los criterios acordes con la definición de IDF para el síndrome metabólico fueron obesidad abdominal (circunferencia de la cintura  $\geq 94$  cm en hombres ó  $\geq 80$  cm en mujeres) más al menos dos de los siguientes criterios: triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL (o tratamiento hipolipemiante específico), cHDL  $\leq 40$  mg/dl en hombres ó  $\leq 50$  mg/dL en mujeres (o tratamiento específico), presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg ó diastólica  $\geq 85$  mmHg (o tratamiento antihipertensivo), glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL.

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado con el soporte del paquete SPSS versión 15.0 (Chicago, Illinois, EEUU) y con el programa SAS versión 9.1.3. Para las variables continuas se empleó: media, desviación estándar, mediana y valores extremos. Para las variables categóricas: porcentaje en su categoría. Para las variables de distribución asimétrica: medianas y percentiles. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje (%) de casos. La comparación entre grupos se realizó mediante el test de la Chi-cuadrado. La comparación entre medias se realizó por el test de la t de Student o por el test de Mann–Whitney de acuerdo con la distribución normal de las variables. Se consideró el nivel estadístico de significación de 0,05.

## **Resultados**

En el registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis se han incluido un total de 1.524 pacientes. Los pacientes valorables en visita basal han sido 1394 (91,5 %), siendo finalmente 1349 (88,5 % del total) los pacientes evaluables para el estudio de la asociación de hipertrigliceridemia con HDL bajo. De todos ellos, se ha encontrado HDL bajo en el 60,86% (821) y HDL normal en el 39,14% (528).

La asociación HTG-HDL bajo es muy prevalente y distintiva de algunas condiciones particulares. Los factores significativamente asociados a la presencia de cHDL bajo, coincidente con la HTG resultaron ser: el sexo femenino, el sobrepeso con aumento del IMC, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus, menor consumo de alcohol, y menor tasa de ejercicio.

De entre todos los factores se pueden identificar dos tipos de asociaciones: con variables antropométricas (especialmente en los hombres) y con variables metabólicas (diabetes mellitus y síndrome metabólico). Los individuos con la combinación HTG + HDL bajo suelen tener una cifra significativamente más elevada de triglicéridos (TG) y más reducida de cHDL, en relación con aquellos con hipertrigliceridemia aislada. Desde el punto de vista del manejo terapéutico son individuos en los que con más frecuencia se precisa tratamiento con fibratos, y menos con estatinas.

No se han encontrado diferencias significativas en la prevalencia de enfermedad cardiovascular entre ambos grupos. Tampoco en lo relativo a la afectación de órganos diana.

El total de pacientes evaluables para el presente estudio de pacientes hipertrigliceridémicos ha sido de 1369. En todos ellos se emplearon los criterios de aumento de perímetro de la cintura de acuerdo con lo señalado en ATPIII ó IDF para el diagnóstico de síndrome metabólico.

La prevalencia de cintura hipertrigliceridémica entre los pacientes con hipertrigliceridemia resultó próxima al 50 % y al 80 % cuando se emplearon criterios antropométricos de ATPIII y de IDF, respectivamente. La prevalencia de síndrome metabólico en estos pacientes fue próxima al 97 % (criterios ATPIII) y al 63 % (criterios IDF). Asimismo, resultó significativamente elevada la prevalencia de hipertensión arterial y de diabetes mellitus tipo 2 en estos pacientes con el fenotipo de cintura hipertrigliceridémica. Sin embargo, la asociación con la enfermedad

cardiovascular no dependía de la existencia del fenotipo de cintura hipertriglicéridémica, sino de la existencia (o no) de síndrome metabólico.

## **Conclusiones**

En el presente subestudio del registro de HTG de la SEA se puede concluir que la combinación HTG + cHDL bajo es muy frecuente (aproximadamente un 60 % de los casos), y que se asocia principalmente al sobrepeso-obesidad y a trastornos metabólicos (diabetes mellitus, con ó sin síndrome metabólico, así como a marcadores antropométricos, en comparación a la hipertriglicéridemia que se presenta aislada.

El fenotipo de cintura hipertriglicéridémica se ha asociado con la presencia de síndrome metabólico, pudiéndose utilizar la cintura hipertriglicéridémica en la práctica clínica habitual como un marcador de alteraciones metabólicas.

En consecuencia, el síndrome hipertriglicéridemia asociada a HDL bajo, es una situación clínica que se puede independizar por su singularidad, y resulta ser una característica que confluye entre la agrupación de factores que se acompañan de un elevado riesgo cardiometabólico.

## **SUMMARY**

## Introduction

Dyslipidemias are considered as one of the key risk factors and co-responsible for a large part of cardiovascular diseases, which are the processes that determine cardiovascular morbidity and mortality.

The lipid risk factor cLDL has the biggest impact. Indeed, all efforts to reduce and control the total and cLDL cholesterol, by intervening in lifestyle and, if it were necessary, using drugs, have led to a reduction in cardiovascular morbidity and mortality, both patients in primary prevention and secondary prevention.

However, despite optimal treatment of dyslipidemia associated with cholesterol metabolism - and specifically, low-density lipoprotein (LDL ), for example with statins-, the cardiovascular risk remains high ( this is the concept of residual risk).

One of the elements that contribute to this risk is the "non-LDL-dependent" dyslipidemia, basically related to the hypertriglyceridemia and / or low levels of cHDL. This risk is modifiable with intensification in habits related to lifestyle, and with a pharmacological strategy associated with the cholesterol-lowering therapy, whose objective were to reduce triglycerides or increase cHDL.

Therefore, diagnose and recognition not dependent on cLDL dyslipidemia is crucial to properly deal with the vascular risk and additionally, to reduce it. Hence the importance of dyslipidemia dependent triglycerides, alone or accompanied by changes in the concentration of high-density lipoproteins, whose anti-atherogenic effect is sufficiently known.

## **Objectives**

Whereas the hypertriglyceridemia (HTG) are highly complex processes, which are often associated with other metabolic disorders in the context of a metabolic syndrome, and particularly, to a decrease in HDL levels, the main intentions of this research have been:

1. Knowledge off the different characteristics of hypertriglyceridemias that are accompanied by a decrease in HDL in relation to those that occur isolated; more specifically the prevalence of the association and the factors associated with HTG which is accompanied by low HDL.
2. Setting the distinguishing features of patients with hypertriglyceridemia when this disorder occurs in the context of a metabolic syndrome with cardiovascular risk. More specifically, getting to know the characteristics and usefulness of hypertriglyceridemic waist phenotype (hypertriglyceridemia associated with visceral obesity).

## **Material and Methods**

The data presented in this paper comes from the Record of hypertriglyceridemias of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA). This is an epidemiological, prospective, observational study, not controlled, national multicenter, 12-month follow up, which was held in the Lipid Units of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA). The present study is a substudy of the general register, and has been conducted and specifically designed to meet both the above objectives.

The study meets the standards of good clinical practice. Patients have signed informed consent for inclusion in the study and it has been developed following the usual conditions of clinical practice.

Inclusion criteria about patients were: both sexes and all ages, preserved general status, informed consent, and have been referred to a Lipid Unit of the SEA with a turnover exceeding 200 mg/dl of triglycerides. They were exclusion criteria: the inability to collaborate in the study or serious illnesses that may condition the short-term prognosis.

The variables studied were: laboratory parameters (lipid profile, blood glucose, glycosylated hemoglobin), anthropometric parameters (weight, height, body mass index, waist circumference), blood pressure (systolic and diastolic), metabolic comorbidities, lesions in target organs, lifestyle (diet, exercise, alcohol) the type of hypertriglyceridemia, cardiovascular and lipid-lowering treatments, personal history of cardiovascular events (coronary heart disease, cerebrovascular and/or peripheral arterial disease) and family history.

Laboratory tests were conducted by the various units standardized Lipid. The tests included, as noted above, a full lipid profile (total cholesterol, cHDL, triglycerides and cLDL, calculated the last one by the Friedewald formula when triglyceride levels were less than 400 mg/dl).

The record includes 1524 patients of both gender, attended in Lipid Units of Specialized Care, with triglyceride levels greater than 200 mg/dl (in the first determination made in



the Unit ). Patients were included in the study consecutively, excluding those with short life expectancy, diagnosed of neoplasia or unable to cooperate in the study.

We studied and analyzed the different variables in the group of patients with hypertriglyceridemia (HTG) and low HDL (HDLb) in comparison with those others with normal HTG and HDL (HDLn). It was considered as a criterion of low cHDL, a level below 40 mg/dl in men and 50 mg/dl in women.

They were considered diagnostic criteria for the metabolic syndrome the ones identified by NCEP-ATP III and IDF. According to the modified NCEP-ATP III criteria for the presence of at least three of the following parameters: waist circumference  $\geq 102$  cm (men) or  $\geq 88$  cm (women); systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 85$  mmHg; plasma glucose  $\geq 100$  mg / dl; plasma triglycerides  $\geq 150$  mg / dl; cHDL  $\leq 40$  mg / dL (men) or  $\leq 50$  mg / dL (women), or treatment for such risk factors.

The criteria according to the IDF definition of metabolic syndrome were: abdominal obesity (waist circumference  $\geq 94$  cm in men and  $\geq 80$  cm in women) plus at least two of the following criteria: triglycerides  $\geq 150$  mg / dl (or specific lipid lowering treatment), cHDL  $\leq 40$  mg / dl (men) or  $\leq 50$  mg / dl (women) (or specific treatment), systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg or diastolic  $\geq 85$  mmHg (or antihypertensive therapy), fasting glucose  $\geq 100$  mg /dl.

The statistical treatment of the data was performed with the support of SPSS version 15.0 (Chicago, Illinois, USA) and the SAS version 9.1.3 program. For continuous variables were used: mean, standard deviation, median and extreme values.

For categorical variables: percentage in its category. For variables of asymmetric distribution: medians and percentiles. The qualitative variables were expressed as a percentage (%) of cases. The comparison between groups was performed using the Chi-square test. The comparison of means was performed by the test Student t test or the Mann-Whitney according to the normal distribution of variables. The statistical significance level of 0.05 was considered.

## **Results**

The clinical record of hypertriglyceridemias of the Spanish Society of Arteriosclerosis include a total of 1.524 patients. The evaluable patients at baseline were 1394 (91.5 %). The evaluable patients for the study of the association of hypertriglyceridemia with low HDL were 1349 (88.5 %). Of them all, low HDL was found in 60, 86 % (821) and normal HDL in 39.14 % (528).

The HTG- low HDL association is very prevalent and distinctive in some particular conditions. The factors significantly associated with the presence of low cHDL, coincident with HTG were found to be: the female, overweight with increased BMI, smoking, diabetes mellitus, reduced alcohol consumption, and lower rates of exercise.

Of all the factors, we can identify two types of partnerships: with anthropometric variables (especially in men) and with metabolic variables (diabetes mellitus and metabolic syndrome). Individuals with a combination HTG + low HDL typically have a significantly level higher of TG and a lower level of HDL than those with only HTG levels. From the standpoint of therapeutic management are individuals in which most often is required treatment with fibrates and less often, statins.

There were no significant differences in the prevalence of cardiovascular disease among both groups. Neither with regard to the involvement of target organs.

The total number of patients evaluable for the present study with metabolic syndrome and hypertriglyceridemia was 1369. The increase in the waist circumference was measured in all patients, according to the ATP III or IDF criteria for the metabolic syndrome.

Among patients with hypertriglyceridemia, the prevalence of waist hypertriglyceridemia was close to 50% and 80% respectively, according to the anthropometric ATP III and IDF criteria were used.

The prevalence of metabolic syndrome in these patients was close to 97 % ( ATPIII criteria ) and to 63 % (IDF criteria ). The prevalence of hypertension and diabetes mellitus type 2 was significantly higher in the patients with a hypertriglyceridemic waist.

However, the association with cardiovascular disease did not depend on the existence of hypertriglyceridemic waist phenotype, but on the existence (or not) of metabolic syndrome.

## **Conclusions**

In this substudy about the clinical record of HTG of the SEA we can conclude that the combination of HTG & low cHDL is very common (approximately 60% of cases) and it is mainly associated with overweight - obesity and with metabolic

disorders (diabetes mellitus, with or without metabolic syndrome), as well with anthropometric parameters, by comparing with isolate hipertrygliceridemia.

Hypertriglyceridemic waist phenotype was associated with the presence of metabolic syndrome. In fact, the hypertriglyceridemic wais phenotype can be used in routine clinical practice as a marker of metabolic alterations.

So, the hipertrygliceridemia & low HDL syndrome is an independent and singular clinical process, and seems a clinical characteristic that could be a marker of high cardiometabolic risk by a cluster of metabolic cardiovascular risk factors.

## **ÍNDICE**

	<u>Página</u>
I. Introducción	1
II. Actualización del problema	5
A. Hipertrigliceridemia y HDL bajo	8
a.- Metabolismo Lipídico y Lipoproteínas	8
b.- Hipertrigliceridemia y HDL bajo en la fisiopatología de la Arteriosclerosis	10
c.- Riesgo Cardiovascular asociado a Hipertrigliceridemia y HDL bajo	15
d.- Dislipemia Aterogénica	20
• Riesgo Residual de origen lipídico	24
• Dislipemia Aterogénica y Riesgo Residual	28
B. Hipertrigliceridemia y HDL bajo en el contexto del Síndrome Metabólico	34
a.- Dislipemia en el Síndrome Metabólico	36
• Alteraciones de los triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)	36
• Alteraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL)	39
• Alteraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)	41
b.- Identificación del Síndrome Metabólico	44
• Componentes del Síndrome Metabólico	44
• Patogenia del Síndrome Metabólico	47
• Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico	51
c.- El fenotipo de Cintura Hipertigliceridémica	56
III. Hipótesis de trabajo y Objetivos	58
A. Hipótesis de trabajo	60
B. Objetivos primarios	61
C. Objetivos secundarios	61
IV. Material y Métodos	63
A. Tipo de estudio	64
B. Criterios de Inclusión en el registro	65
C. Criterios de exclusión en el registro	66
D. Cálculo de la muestra	66
E. Grupos de variables incluidas en el registro	67
F. Procedimientos estadísticos	71

V. Resultados	73
A. Asociación de Hipertrigliceridemia y HDL bajo	74
B. Síndrome Metabólico en pacientes con Hipertrigliceridemia	90
C. Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica	97
VI. Discusión	105
A. Asociación Hipertrigliceridemia-HDL bajo	106
B. Hipertrigliceridemia y HDL bajo en el Síndrome Metabólico. La cintura hipertrigliceridémica	112
VII. Conclusiones	120
VIII. Bibliografía	125
IX. Anexo. Índice de Tablas y Figuras	169

## **I.- INTRODUCCIÓN**



Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema de enorme impacto en el mundo sanitario, económico y social, habida cuenta de que suponen una tercera parte de todas las muertes que se producen en nuestro medio (prácticamente en todo el mundo occidental) y casi una cuarta parte de las admisiones hospitalarias.

Detrás de las enfermedades cardiovasculares se encuentran los factores de riesgo, algunos de ellos con una gran influencia en el desarrollo y en la evolución de las lesiones vasculares. Es el caso, principalmente, de las dislipemias, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus tipo 2 y el tabaquismo.

Desde los primeros grandes estudios epidemiológicos a mitad del siglo pasado conocemos que los niveles elevados de colesterol total y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se asocian a un incremento significativo del riesgo cardiovascular. De hecho, un gran avance en la prevención de las enfermedades cardiovasculares se ha debido al tratamiento no farmacológico y al tratamiento con agentes hipocolesterolemiantes, de los que las estatinas son el paradigma. En la práctica habitual, hemos alcanzado reducciones de la morbimortalidad de origen vascular de hasta un 25-30 % gracias a las estrategias para la reducción del cLDL.

Sin embargo, a pesar de un tratamiento óptimo de los factores de riesgo cardiovascular, y concretamente a pesar de un tratamiento hipocolesterolemiante estándar, los pacientes siguen teniendo accidentes cardiovasculares recurrentes como consecuencia del mantenimiento de un riesgo residual, que -según sabemos- se mantiene inaceptablemente elevado.

Algunos de los elementos constitutivos del riesgo residual son de origen lipídico y pueden ser modificables. Es el caso de la dislipemia “no LDL-dependiente” y que se encuentra principalmente apoyada en los niveles elevados de triglicéridos, sólo o acompañados de un descenso en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). De hecho, la dislipemia aterogénica (asociación de hipertrigliceridemia, HDL bajo, y partículas LDL pequeñas y densas) es reconocida como uno de los factores claramente determinantes de dicho riesgo residual de origen lipídico.

Históricamente, ha sido muy controvertido el papel de la hipertrigliceridemia y del síndrome de HDL bajo como factores de riesgo vascular independientes. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no dejan lugar a dudas, aunque sigue sometido a controversia la magnitud del beneficio clínico que se puede obtener con el tratamiento farmacológico de dicha dislipemia “no LDL-dependiente”.

No obstante, siguen sin existir dudas acerca del incremento de riesgo vascular en general en aquellas situaciones en las que ambas alteraciones (hipertrigliceridemia y HDL bajo) van unidas, puesto que tienen un efecto sinérgico; y muy especialmente en aquellas en las que constituyen un rasgo distintivo, como puede ser en el síndrome metabólico o en la dislipemia acompañada a veces de diabetes mellitus tipo 2 u obesidad visceral.

En el momento actual, en el que asistimos auténticamente a una pandemia de estas alteraciones metabólicas que se acompañan de un riesgo cardiovascular elevado, debido a un incremento vertiginoso de tales procesos resulta de gran interés valorar los rasgos

más específicos de esta dislipemia, así como las características clínicas que pueden diferenciar a estos enfermos y los rasgos clínicos asociados.

A esto se une el hecho de que cuando estas alteraciones lipídicas se encuentran en el seno de un síndrome metabólico, puede ser más relevante su estudio por la coexistencia de otros factores de riesgo: hipertensión, diabetes mellitus, obesidad. Esta agrupación de factores de riesgo de origen metabólico es particularmente interesante porque su detección clínica resulta determinante por la necesidad de aplicar un esfuerzo terapéutico acorde con una situación de alto riesgo, llegando al establecimiento de objetivos terapéuticos muy exigentes.

En consecuencia parece interesante aportar evidencias sobre cuáles son las particularidades de tales asociaciones, y muy especialmente cuando una hipertrigliceridemia se acompaña de HDL bajo o cuando una hipertrigliceridemia se acompaña de signos clínicos de obesidad visceral, elemento definitorio de un síndrome metabólico. Conocer el perfil metabólico de estos pacientes puede ayudar a mejorar la comprensión del síndrome cardiometabólico, a identificar sus rasgos fisiopatológicos, y -en consecuencia- a abordar el problema con más precisión.

## **II-ACTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA**

A pesar de las considerables mejoras en la atención médica de los últimos 25 años, las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo un desafío importante para la salud pública. En Europa, las ECV son responsables de casi el 50% de todas las muertes y son la causa principal de asistencia sanitaria global, con unos costes estimados de 192 billones de euros anuales (1,2). Sin embargo, este impacto todavía se incrementará más debido a la creciente incidencia de obesidad, síndrome metabólico, y de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (3).

Actualmente el mejor abordaje de este dramático problema consiste en la intervención sobre el estilo de vida y el empleo de tratamientos farmacológicos destinados a reducir las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad (cLDL), reducir la presión sanguínea y la prevención de los accidentes aterotrombóticos, todo ello con el objetivo de controlar el riesgo individual y –en otros casos- "normalizar" el riesgo de personas con alto riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular (por ejemplo, con SCORE >5% o Framingham >20%) (4,5). Las personas con antecedentes de síndrome coronario agudo son también consideradas como portadoras de un riesgo muy alto de eventos recurrentes (aproximadamente 10% se producen dentro de los primeros 6-12 meses y un 20-30% en los siguientes 2 años) (6-9). Conscientes de que el riesgo de cardiopatía isquémica recurrente en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria ya tratados con estatinas está relacionado, y aumenta gradualmente, con cada factor constitutivo del Síndrome Metabólico, estamos obligados a estudiar otros factores de riesgo cardiovascular más allá de cLDL. (10). Estos factores de riesgo pueden ser modificables (por ejemplo, dislipemias no dependientes de cLDL, hipertensión arterial y obesidad abdominal) o no modificables (por ejemplo, edad y género). Por ello, hay que incidir en las intervenciones terapéuticas dirigidas a aquellos factores que pueden

ser modificados y que contribuyen a mantener un alto riesgo cardiovascular a pesar del tratamiento óptimo para controlar cLDL.

Los análisis *post hoc* de los ensayos prospectivos en pacientes con síndromes coronario agudo o con enfermedad coronaria crónica estable permiten señalar que los niveles plasmáticos elevados de triglicéridos y las bajas concentraciones plasmáticas de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) están íntimamente asociados con este alto riesgo, incluso cuando los objetivos de cLDL están controlados (11-14). Por otra parte, en pacientes con DM2 el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) identifica que el cHDL es el segundo factor de riesgo coronario más importante, después del cLDL (15).

A pesar de la contundencia de estos datos, las guías de práctica clínica no abordan de una manera inequívoca este problema y las recomendaciones para abordarlo; más específicamente en los aspectos de cuando tratar y de cuáles han de ser los objetivos terapéuticos secundarios para triglicéridos y para cHDL, una vez que se han alcanzado los de cLDL (16-19)

Los triglicéridos están fundamentalmente constituidos, en condiciones de ayuno, por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y sus remanentes; y en el postprandio por quilomicrones y sus remanentes. El término genérico de "remanentes" hace referencia a partículas de VLDL y quilomicrones que se han sometido a remodelación dinámica en el plasma después de la secreción desde el hígado (VLDL) o desde el intestino (quilomicrones). Esta remodelación da como resultado un espectro de partículas heterogéneas en tamaño, densidad de hidratación, y composición de lípidos y proteínas,

incluyendo incluso partículas lipoproteicas de densidad intermedia (IDL) (20, 21). Por lo tanto, los niveles de triglicéridos en plasma corresponden esencialmente a la suma de triglicéridos contenidos en partículas VLDL con sus remanentes en el estado de ayuno, y la de quilomicrones con sus correspondientes restos en el estado postprandial. El término genérico "lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL, acrónimo anglosajón) y sus remanentes" puede ser empleado como sustituto de la suma de los niveles plasmáticos de este grupo heterogéneo de lipoproteínas aterogénicas, tan características del paciente con riesgo cardiometabólico (21). Su aterogenicidad viene determinada por el enriquecimiento progresivo en colesterol, proceso que también se acompaña de una reducción progresiva de su tamaño, que junto a la riqueza en apoB hace que sean lipoproteínas con mayor avidez por la penetración y localización en el espacio subendotelial.

Las partículas de HDL también constituyen un grupo muy heterogéneo. Además, los datos epidemiológicos y la evidencia en algunos modelos experimentales han aportado mucho conocimiento pero el papel de HDL como lipoproteínas antiaterogénicas y vasculoprotectoras está todavía insuficientemente definido; al igual que su implicación en el metabolismo de las vías que vinculan los niveles de cHDL con la protección de las enfermedades cardiovasculares (22,23). Como quiera que la composición de las partículas de HDL son muy variables tanto en lípidos y como en proteínas, en general el empleo de esta lipoproteína se ha orientado a considerar al cHDL como un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular, y factor de riesgo independiente de los demás.

## **A.- HIPERTRIGLICERIDEMIA Y HDL BAJO**

### **a.- Metabolismo lipídico y lipoproteínas**

El colesterol, tanto libre como en forma esterificada, y los triglicéridos, son los dos principales lípidos en el plasma. Son transportados por lipoproteínas, complejos pseudomicelares lípido-proteicos, cuyos principales componentes son apoB100/48, apoAI, apoAII, apoE y apoC (distintas subclases). La apoB es un componente característicos de todas las lipoproteínas aterogénicas (remanentes de quilomicrones, VLDL y sus restos, IDL, Lp (a) y LDL), mientras que apoAI y apoAII son componentes característicos del HDL, y ambas lipoproteínas intervienen en diferentes rutas metabólicas (23-25).

En pacientes dislipémicos con un elevado riesgo cardiometabólico, son frecuentes algunas anomalías metabólicas que suelen acompañar al alto riesgo cardiovascular. Se puede encontrar una alteración en la secreción hepática de VLDL, IDL y/o partículas de LDL (26,27). A esto se une la reducción en la síntesis hepática de apoAI con la consiguiente reducción de moléculas incipientes de HDL (26). Además, este trastorno es también impulsado por la proteína que transfiere ésteres de colesterol (CETP), que interviene en el intercambio de los triglicéridos de las lipoproteínas con apoB con los ésteres de colesterol de las lipoproteínas ricas en apoAI (26-29). Tales anomalías metabólicas están frecuentemente asociadas con la resistencia a la insulina, lo que puede a su vez influir en las actividades de la lipoproteína lipasa (LPL), la actividad de la CETP, y potencialmente de la lipasa hepática (HL), la proteína de transferencia de fosfolípidos, y de la lipasa endotelial (30).



Dentro de este gran grupo de las dislipemias, sin embargo, hay pacientes que no presentan resistencia a la insulina a pesar de que muestran una dislipidemia mixta caracterizada por niveles elevados de TRL y LDL. Puede ser el caso de una entidad como la hiperlipemia familiar combinada (HLFC) (31) en la que los individuos con niveles elevados de TRL no tienen por qué mostrar resistencia a la insulina o DM2 (30, 32, 33). Estos individuos presentan un mayor riesgo de ECV precoz, aunque no está claro si este riesgo es mayor o menor que aquellos pacientes dislipémicos resistentes a la insulina y/o con DM2.

#### **b.- Hipertrigliceridemia y HDL bajo en la fisiopatología de la arteriosclerosis.**

La retención de las lipoproteínas ricas en colesterol dentro de la matriz subendotelial de la pared arterial es un iniciador clave de la arteriosclerosis (34). Las zonas caracterizadas por la existencia de disfunción endotelial constituyen las localizaciones preferidas en las arterias para la penetración de las lipoproteínas, su acúmulo, y la posterior formación de la placa de ateroma (34). Aunque las partículas de cLDL se consideran como las más aterogénicas, el resto de lipoproteínas que contienen apoB (TRL, sus remanentes, y Lp (a)) también contribuyen a la acumulación de colesterol en la capa íntima de las arterias. De hecho, se sabe que éstas lipoproteínas contienen tantas moléculas de colesterol en cada partícula (2000 aproximadamente) como las de LDL (21, 35). Con respecto al papel de las partículas de HDL, hasta ahora parecía que teníamos la certeza de que las partículas de cHDL penetraban con facilidad en el espacio subendotelial para luego volver a la circulación y realizar –por tanto- un

transporte reverso del colesterol (36); sin embargo, recientemente se están publicando estudios que quizás ponen de manifiesto la necesidad de reconsiderar esta noción (37).

Los estudios experimentales han permitido demostrar que el tamaño de las partículas es un factor totalmente determinante para la localización intraarterial de las mismas. Mientras que las grandes partículas de quilomicrones y VLDL son incapaces de penetrar en la pared arterial, sus restos/remanentes más pequeños no sólo penetran en la capa íntima sino que se cree que se mantienen unidos y retenidos por la matriz del tejido conectivo (38,39). De hecho, se ha podido constatar esta acumulación tanto de quilomicrones como de remanentes de VLDL enriquecidos en apoE en placas ateroscleróticas, tanto en humanos como en el animal de experimentación (20, 39-41). Estas últimas partículas a las que se hace referencia (VLDL enriquecidas en apoE), también conocidas como ' $\beta$ -VLDL', son fagocitadas directamente por los macrófagos arteriales que pasan a cargarse de colesterol masivamente, y constituirse en células espumosas, un elemento celular clave en la placa ateromatosa (42,43). En consecuencia, se puede señalar de forma nítida que el colesterol remanente en las TRL contribuye a la formación y progresión de la lesión aterosclerótica (20) y que los niveles elevados de los remanentes de TRL también están asociados a la progresión de enfermedad arterial coronaria (44) y a la presencia de placas en las arterias carótidas (45).

Estos mecanismos son la clave para comprender cómo se puede “acelerar” la aterogénesis en la fase postprandial. La elevación aguda de estos restos de TRL que se producen en esta fase se asocian con un deterioro de la vasodilatación (46) regulada al alza por la producción de citoquinas pro-inflamatorias (47) y una mayor respuesta inflamatoria por activación de los monocitos (48-51). Todos estos mecanismos pueden

ser, sin duda, la base de una disfunción endotelial. De hecho, los restos de TRL son especialmente relevantes en la rotura de la placa y consecuentemente en la formación de trombos, que son los elementos determinantes en la aparición de la mayoría de los síndromes coronarios agudos (52,53). Se ha comprobado que las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y sus remanentes, estimulan la secreción del factor tisular a partir de células endoteliales y de monocitos (54), y que promueven la generación de trombina a niveles similares a los producidos por las plaquetas activadas (55). Por otra parte, la elevación en la cifra de triglicéridos se suele acompañar de niveles elevados de fibrinógeno, así como de elevación de factores de coagulación VII y XII, y con una alteración de la fibrinólisis determinada por un aumento de la expresión génica y de las concentraciones del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (56-57), todo lo cual explica la importancia de la TRL en la fase final del episodio aterotrombótico.

En contraste con las TRL, las partículas de colesterol HDL muestran un amplio espectro de actividades biológicas, de los cuales los más estudiados son la salida del colesterol celular (transporte reverso), su efecto anti-inflamatorio y anti-oxidante (23,28). También se conoce que el cHDL contribuye a la función de las células beta del páncreas (58-60), dato éste que es particularmente interesante una vez conocidas las alteraciones del cHDL en el diabético. Sin embargo, la función primordial del cHDL es, al menos potencialmente, su gran protector de la vasculopatía. Ésta molécula es capaz de mantener una adecuada reactividad vasocelular del endotelio, atenúa el estrés oxidativo, inhibe la apoptosis de células endoteliales, contribuye a la reparación del endotelio dañado (61,62), inhibe la activación de monocitos (63), y reduce la expresión de moléculas de adhesión y de citoquinas (28). Por otra parte, la apoAI-I también puede inmunorregular linfocitos y células mononucleares (63-64). Todas estas acciones

pueden, por tanto, atenuar –al menos en potencia- algunas de las etapas que se suceden en la formación de la placa aterosclerótica (23,28,65).

Así pues, y en resumen, las funciones de la molécula de HDL en relación con la protección vascular son de muy distinta índole:

- Reflujo del colesterol celular y la homeostasis del colesterol
- Regulación del metabolismo de la glucosa
- Actividad anti-inflamatoria
- Actividad anti-oxidante
- Actividad anti-apoptótica
- Reparación endotelial
- Actividad vasodilatadora
- Actividad anti-trombótica
- Actividad anti-proteasa
- Actividad anti-infecciosa

La molécula de HDL puede contrarrestar hasta un cierto punto, la actividad protrombogénica de los restos de TRL, particularmente en los pacientes resistentes a la insulina que se asocian con un mayor riesgo trombótico (57). El cHDL y la apoAI protegen al eritrocito contra producción de actividad procoagulante y aumentan la actividad anticoagulante de la proteína S (66). Esta última estimula la función de la proteína C ya activada, un factor crítico en la regulación de la coagulación de la sangre por la inactivación proteolítica de los factores Va y VIIIa (67). El cHDL también modifica la agregación plaquetaria inhibiendo la trombina inducida por la unión del fibrinógeno a las plaquetas (68). Por último, en pacientes con DM tipo 2, en los que la

funcionalidad de las HDL está deteriorada, y consecuentemente su función anti-aterogénica es algo defectuosa (28), se ha visto que la infusión de HDL funcionalmente pleno aumenta la potencia anti-inflamatoria, aumenta el eflujo del colesterol HDL *in vitro* (69) y reduce la hiperreactividad por disminución del contenido de colesterol en las membranas de las plaquetas (70).

Considerando todo en su conjunto, estos datos sugieren una hipótesis unificada que orienta, no sólo hacia un papel crucial de HDL en la homeostasis del colesterol celular, en particular hacia la actividad del eflujo del colesterol HDL y que recientemente se ha demostrado como muy relevante para la contención de las lesiones vasculares coronarias y carotídeas (71); sino también hacia diferentes efectos extralipídicos, y muy especialmente hacia las acciones antiaterotrombogénicas del cHDL.

Una cuestión fundamental, conocidas estas funciones del HDL, es conocer si el impacto de cHDL se relaciona de alguna manera con una reducción de riesgo vascular a largo plazo, gracias a estos efectos influyentes en el proceso aterosclerótico. Los datos de los modelos animales han demostrado que la sobreexpresión del gen de la apoAI humana aumenta los niveles de cHDL, protegiendo de esta manera contra una aterosclerosis inducida por la dieta (72). Además, se ha visto que con la infusión de HDL recombinante (HDLr) o apoAI<sub>Milano</sub> se redujeron los depósitos de lípidos en la aorta y se produjo una cierta regresión de la aterosclerosis en conejos (73,74). En los seres humanos, la infusión de HDLr sintético restaura la función endotelial en los pacientes hipercolesterolémicos. La infusión de apo A-I<sub>Milano</sub> reduce la aterosclerosis coronaria en pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo, aunque su efecto no es dosis-dependiente (76). Más recientemente, hay estudios que demuestran una reducción del

volumen del ateroma tras la infusión del HDLr en sujetos con enfermedad coronaria precoz (77) o con enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico (78). Los datos observacionales de cuatro ensayos basados en el uso de ultrasonidos intravascular (dos de ellos con estatinas) mostraron que una disminución de las concentraciones en plasma de las lipoproteínas ricas en apoB, junto con la elevación simultánea de los niveles de cHDL consiguen cierto grado de regresión y estabilización de la placa de ateroma (79). Todos estos hallazgos obligan a considerar la enorme relevancia que puede tener la asociación de hipertrigliceridemia y HDL bajo, así como su eventual tratamiento y corrección. Por tanto, los datos indican que los restos TRL y HDL son relevantes en todas las etapas de la aterotrombosis, especialmente en el contexto del síndrome de resistencia a la insulina (57).

### **c.- Riesgo cardiovascular asociado a la Hipertrigliceridemia y HDL bajo.**

La combinación de hipertrigliceridemia y HDL bajo, conocida como dislipemia aterogénica, se acompaña de un incremento de riesgo cardiovascular, muy especialmente cuando coexisten ambas circunstancias: el aumento de la TRL y el descenso de HDL, lo que tiene un efecto sinérgico (80).

La prevalencia de este tipo de dislipemia va en aumento en los países occidentales (81-83) y sobre todo en determinadas poblaciones, como pueden ser los diabéticos (84). No obstante, es preciso establecer cuáles son los niveles que han de considerarse como criterios diagnósticos. Desde esta perspectiva, los niveles de triglicéridos inferiores a 200 mg/dL son los deseables, así como un nivel de cHDL superior a 40 mg/dL en el

hombre y 50 mg/dL en la mujer. En los pacientes de alto riesgo, el objetivo terapéutico para triglicéridos se ha orientado hacia una cifra inferior a 150 mg/dL, y más de la tercera parte de los pacientes con riesgo elevado pueden tener cifras superiores (estudio EUROASPIRE) (85) y ser un trastorno doble de frecuente en los pacientes con cardiopatía isquémica que en la población general (estudio PROCAM) (86).

En consecuencia, y considerando los estudios epidemiológicos en la población general, los grandes estudios observacionales muestran claramente que tanto los triglicéridos elevados (ya sea en ayunas o no) (87-90) como la disminución de los niveles plasmáticos de cHDL (91-93) se asocian con un aumento del riesgo cardiovascular. El escepticismo sobre el papel de los niveles elevados de remanentes de TRL en la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular ha persistido a pesar de la observación de que los pacientes con disbetalipoproteinemia, caracterizada por aumento de remanentes con hiperlipoproteinemia apoE (una típica hiperlipidemia remanente) muestran una aterosclerosis prematura y alto riesgo de accidentes cardiovasculares (94). Algunos autores sugieren que las personas con niveles muy elevados de triglicéridos (25-300 mmol/L ó 2.200-26.550 mg/dL) desde siempre, y Quilomicronemia familiar (por ejemplo, debido a la deficiencia de LPL) no presentan esta marcada aterosclerosis acelerada (94), si bien otros, incluso, señalan lo contrario (95), basados en datos procedentes de experimentación con modelos animales (96-97).

Un estudio colaborativo, la *Emerging Risk Factors Collaboration* (ERFC) (93) es el que nos proporciona la evidencia más sólida en la asociación del cHDL con el aumento del riesgo cardiovascular. Este análisis de 68 estudios con 302.430 participantes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular permite la armonización y el ajuste

constante de los factores de confusión. Se ha comprobado una asociación muy potente entre el cHDL y el riesgo coronario, incluso después de realizar unos ajustes de los casos con las fracciones lipídicas no-HDL y con otros factores de riesgo no lipídicos. Por cada unidad de desviación estándar (SD) aumentaba la concentración de cHDL en 0,38 mmol/L (15 mg/dL), y ello se asocia a una reducción del 22% en cuanto al riesgo de cardiopatía coronaria. Es importante destacar que este efecto protector era igual independientemente del nivel de triglicéridos estudiado. Sin embargo, se reconoce que los datos no son del todo contundentes para niveles extremos de cHDL: <0,5 mmol/L, ó >2.2-2.5 mmol/L (<19 mg/dL ó >85-100 mg/dL).

Con respecto al riesgo asociado a la hipertrigliceridemia, mientras que el riesgo coronario se incrementó un 37% (IC 31-42%) por cada aumento de una unidad de desviación estándar (DS) de triglicéridos, esta asociación se debilita después de que se haga un ajuste para cHDL y puede llegar a desaparecer tras la corrección para colesterol-no-HDL. Lógicamente, estos datos son compatibles con la visión de que es el número de TRL y las partículas residuales lo que, realmente, se encuentra detrás de la enfermedad cardiovascular, y que la cifra de triglicéridos puede ser –tan sólo- un marcador. En otras palabras, el riesgo que se atribuye a los triglicéridos elevados puede explicarse por ésta fracción lipídica, según va aumentando el número de TRL; siendo la cifra de triglicéridos sólo el “marcador” que “señala” las auténticas lipoproteínas aterogénicas. De esta forma, dicho incremento sucesivo de TRL es el que se relaciona estrechamente con la combinación de niveles altos de colesterol-no-HDL y con niveles bajos de HDL-C, perfilando así una dislipemia especialmente aterogénica..



En el Estudio sobre el corazón de la ciudad de Copenhague, resultó evidente la vinculación entre los triglicéridos marcadamente elevados (5.0 mmol/L ó 450mg/dL) y un riesgo aumentado de infarto de miocardio, accidente isquémico y mortalidad. Y eso, a pesar de que estos datos no fueron ajustados para colesterol-no-HDL. Por consiguiente, se pueden considerar relevantes para el riesgo cardiovascular los niveles bajos de cHDL, los niveles elevados de colesterol-no-HDL, así como los triglicéridos, y no sólo los de cLDL (89,90).

La evidencia epidemiológica de que un nivel bajo de cHDL constituye un factor de riesgo cardiovascular principal e independiente, se ve asimismo fortalecida si se consideran los datos del ensayo clínico en pacientes de alto riesgo tratados con estatinas (98-100). En el estudio TNT se demostró que el cHDL bajo es un factor predictor significativo de accidentes coronarios aún con cLDL controlado (1.8 mmol/L ó 70 mg/dL), incluso después de que se ajustaran el resto de los factores de riesgo cardiovascular.

Un análisis de meta-regresión ha cuestionado la importancia del HDL en el riesgo cardiovascular, si bien determinadas cuestiones metodológicas en dicho estudio podrían limitar su validez (101). El análisis incluyó a 299.310 participantes con riesgo de accidente cardiovascular, incluidos en 108 estudios, durante un seguimiento mínimo de seis meses. No hubo asociaciones significativas entre los cambios inducidos por el tratamiento en el cHDL y el riesgo de accidentes cardiovasculares, muerte de origen cardiovascular, o mortalidad total, incluso después de los ajustes de cLDL (101).

Recientemente se realizó un meta-análisis de 170.000 sujetos en 26 ensayos de estatinas (24.332 accidentes de enfermedad cardiovascular). El estudio mostró que, independientemente del nivel que se consiga de cLDL, o de la intensidad de la terapia con estatinas, el riesgo cardiovascular era siempre más bajo con niveles altos de HDL, sin que se atenúe esta relación aún alcanzando niveles bajos de LDL. En otras palabras, que el riesgo asociado a HDL bajo no se elimina descendiendo LDL. El riesgo más bajo se observó en aquéllos que presentaban ambos factores: bajo LDL y alto HDL. Estas sugerencias refutan en gran parte la idea de que la concentración de HDL pueda ser menos predictiva con niveles muy bajos de LDL (102).

Mientras que el ensayo 4S (103) no mostró asociación entre la reducción del riesgo cardiovascular y los cambios inducidos por el tratamiento en los niveles de triglicéridos, los datos procedentes de los ensayos más recientes sí indican esta asociación (104,105). En el ensayo PROVE IT-TIMI 22, los triglicéridos de 1.7 mmol/L (150 mg/dL) se asociaban, de forma independiente, a un riesgo bajo de accidentes coronarios recurrentes, en pacientes con síndrome coronario agudo y cLDL controlado. Los análisis agrupados de los estudios TNT y IDEAL también mostraron una tendencia de disminución del riesgo de accidente cardiovascular al disminuir los triglicéridos, aunque este hecho resultaba atenuado por el ajuste en función de las cifras de HDL y del índice apoB/apoAI (104).

En relación con los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los estudios de lípidos ACCORD y FIELD mostraron que la dislipemia aterogénica se asociaba con tasas crecientes de accidentes cardiovasculares, entre el 30% y el 70%, en contraste con los

individuos diabéticos sin dislipemia aterogénica, caracterizada por triglicéridos de 2,3 mmol/L (204 mg/dL) y niveles bajos de HDL 0,88 mmol/L (34 mg/dL) (106,107).

Los análisis del estudio FIELD mostraron que la probabilidad de accidente cardiovascular en función de HDL, apoAI, apoB, y colesterol-no-HDL eran comparables, en cuanto a la predicción del riesgo cardiovascular, mientras que la capacidad predictiva de los triglicéridos se atenuaba cuando se ajustaba para cHDL (108).

En su conjunto, los estudios observacionales y los datos procedentes de los ensayos clínicos soportan la evidencia de que: 1) un descenso en cHDL se asocia con la enfermedad cardiovascular de forma independiente al cLDL (o del colesterol-no-HDL), y 2) que los triglicéridos se asocian con la enfermedad cardiovascular, ante todo y fundamentalmente a través de las lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos. En consecuencia, y aunque el descenso de los niveles de cLDL es prioritario en la prevención cardiovascular, establecer objetivos terapéuticos de triglicéridos y de cHDL puede ayudar a la reducción adicional del riesgo, sobre todo en las poblaciones de alto riesgo.

#### **d.- Dislipemia Aterogénica**

El colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es un factor de riesgo metabólico considerado como fundamental, y un elemento etiopatogénico clave en el desarrollo de la ateromatosis, proceso responsable de la elevada morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular en nuestro medio. De hecho, es bien conocido que la

disminución de los niveles de cLDL se acompaña de una reducción significativa del riesgo vascular, tanto en prevención cardiovascular primaria como secundaria.

Por este hecho, no cabe duda que el gran avance en el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia, o en el control de las cifras de colesterol ajustadas al riesgo individual, lo han protagonizado los inhibidores de la HMG-CoA-reductasa (estatinas). Sin embargo, y a pesar del tratamiento cada vez más generalizado con estatinas, el riesgo vascular que mantienen los individuos así tratados es inaceptablemente elevado, y –en la práctica- las tres cuartas partes de los pacientes tratados con estatinas fallecen por accidentes cardiovasculares. En otras palabras, aún en condiciones estándar de tratamiento hipocolesterolemizante con estatinas, no somos capaces de eliminar todo el riesgo residual, del que una parte considerable es de origen lipídico. La dislipemia “no-LDL-dependiente” se convierte así en un objetivo diagnóstico y terapéutico secundario que resulta clave para mejorar la prevención cardiovascular (109).

Adicionalmente es preciso señalar que el papel de la hipertrigliceridemia y del descenso de cHDL, como paradigma de la dislipemia “no-LDL-dependiente” es aún más relevante cuando se encuentran controladas las cifras de cLDL. Por tanto, se puede afirmar que al margen de las cifras de cLDL que se puedan alcanzar con el tratamiento estándar con estatinas, el riesgo vascular permanece elevado cuando existe hipertrigliceridemia o cHDL bajo, o ambas alteraciones como en el caso de la dislipemia aterogénica; y que ese riesgo no se elimina ni siquiera cuando se alcanzan niveles bajos de cLDL. De hecho, en distintos estudios de intervención se ha comprobado que en pacientes con cLDL controlado, el aumento de riesgo atribuible al aumento de triglicéridos o al descenso de cHDL es de una magnitud significativa y, lo

que es más importante, evitable. Así, el incremento de riesgo ajustado para el descenso de cHDL es de, aproximadamente, un 39 %, y para la hipertrigliceridemia oscila entre el 10 % y el 35 % (cuando se presenta aisladamente o en combinación) (110,111).

La asociación de aumento de triglicéridos y descenso de cHDL, unida a la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas constituye un fenotipo especialmente aterogénico, que conocemos como Dislipemia Aterogénica, y que es particularmente frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, obesidad visceral, síndrome metabólico, alto riesgo cardiometabólico, insuficiencia renal crónica, ovario poliquístico, y otros. En estos procesos, la resistencia a la insulina juega un papel central en el desarrollo de la dislipemia aterogénica, a través del aumento de los ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, con el componente de hiperproducción hepática de triglicéridos y de apoB.

La dislipemia aterogénica es un modelo :

- Caracterizado por ser una dislipemia global:
  - Aumento de triglicéridos
  - Descenso de cHDL
  - Aumento moderado de cLDL
  - Aumento de apoB
  - Partículas LDL pequeñas y densas
  - Partículas HDL pequeñas y densas
- Que se acompaña de un riesgo cardiovascular elevado, que ha llegado a calcularse como 10 veces superior en los pacientes con LDL controlado (112)

- Con características epidemiológicas y clínicas muy relevantes (113,114):
  - Elevada prevalencia en nuestro medio
  - Coexistiendo con procesos de comportamiento pandémico (diabetes, obesidad, síndrome metabólico)
  - Infradiagnosticada
  - Infratratada
  - Infracontrolada

El abordaje de la dislipemia aterogénica suele ser incompleto en una práctica orientada y centrada en el cLDL. Como quiera que las estatinas no tienen un efecto significativo en los principales componentes de la dislipemia aterogénica, a menos que se emplee un tratamiento combinado para mejorar el perfil lipídico global, la dislipemia aterogénica suele permanecer infratratada y, consecuentemente, infracontrolada. La combinación más plausible para dicho abordaje es la asociación de una estatina con un fibrato. En grandes estudios de intervención farmacológica (115,116) el fenofibrato sólo o en combinación con estatina ha mostrado un beneficio clínico adicional en los pacientes con dislipemia aterogénica, con una reducción media del 35 % de los accidentes coronarios (22 al 46 % si consideramos los distintos estudios con fibratos). Además, la combinación es segura (salvo con gemfibrocil, cuya asociación con estatina se debe evitar), sin efectos adversos significativamente superiores a los del empleo de una estatina en monoterapia. Además recientemente se dispone de una combinación a dosis fija de estatina con fenofibrato, lo que mejora la adherencia al tratamiento y la persistencia del mismo.

## ***Riesgo Residual de origen lipídico***

El riesgo cardiovascular residual que permanece después de un manejo estándar de los distintos factores de riesgo es folifacético y multidependiente. Son distintos los elementos o factores de riesgo sobre los que asienta. Esto hace que, incluso en pacientes tratados correctamente por alguno de tales factores, como es la hipercolesterolemia tratada con estatinas, persista un grave riesgo de padecer accidentes cardiovasculares, como se ha señalado previamente (109,117). La clave se encuentra, precisamente, en la persistencia de otros factores de riesgo que pueden no estar siendo tratados correctamente, o que son inmodificables. De esta forma, se pueden identificar los factores de riesgo, tanto lipídicos como no lipídicos, del riesgo residual.

Se conoce como riesgo residual a aquel que es dependiente de los factores de riesgo “residuales”, esto es aquellos que a pesar de un tratamiento estándar no se han eliminado por ser inmodificables o porque no se encuentran controlados. Se trata, por tanto, de un riesgo permanente en pacientes que reciben un tratamiento o unas medidas preventivas estándar, incluso cuando éstas sean óptimas. Desde el punto de vista cuantitativo el riesgo residual es más importante que el riesgo eliminado con la administración de las medidas estándar. Y lo que resulta más importante, es dependiente de factores de riesgo permanentes sobre los que, al menos en parte, se puede intervenir.

Es fácil deducir la existencia e impacto del riesgo residual en los pacientes tratados con medidas de intervención estándar. Se delata por la excesiva incidencia de accidentes cardiovasculares aún en los pacientes que están siendo tratados farmacológicamente tal y como sugieren las guías de práctica clínica. Por ejemplo, en presencia de un

tratamiento hipocolesterolemizante con estatinas, ya sea a dosis estándar o a dosis intensiva, sería posible detectar y cuantificar el riesgo atribuible a otros factores de riesgo distintos al cLDL, valorando el riesgo que permanece después de esa intervención farmacológica. Y lo mismo puede suceder en pacientes que se encuentran tratados de forma óptima con antihipertensivos, antidiabéticos, antiplaquetarios, o mantienen medidas encaminadas a mejorar el estilo de vida (dieta y nutrición, ejercicio físico, y tabaquismo). En ellos, y aunque el factor de riesgo se encuentre debidamente controlado por la medicación, persiste un riesgo en el caso de que otros factores se encuentren presentes. En consecuencia, una parte muy importante para lograr la reducción del riesgo residual es el abordaje múltiple de todos los factores que contribuyen metabólicamente al riesgo vascular. Otro aspecto también a considerar es que, como es bien conocido, una buena parte del riesgo cardiovascular permanece en los pacientes aunque no sufran con intensidad los factores de riesgo residuales.

De acuerdo con los datos generales de los estudios de prevención primaria o secundaria con estatinas, éstas logran reducir el riesgo en un porcentaje variable, que puede oscilar entre el 20 % y el 35 % (117), significando –en la práctica- que la fracción de riesgo residual es del 65 % al 80 % según los estudios considerados. Así, y aunque la incidencia de accidentes cardiovasculares en los individuos tratados con estatinas es menos que en los no tratados, todavía un porcentaje considerable, que puede oscilar entre el 5 y el 20 %, llegan a presentar tales accidentes, dependiendo del riesgo basal previo al tratamiento. Al preguntarnos si la terapia intensiva con estatinas puede reducir adicionalmente el riesgo residual, hemos de concluir que sí, probablemente en un porcentaje adicional significativo, pero que es en todo caso insuficiente por cuanto hasta



un 20 % de los pacientes tratados de forma intensiva llegan a tener accidentes coronarios (118).

Con respecto a los componentes lipídicos del riesgo residual, y al margen de lo que puede aportar el hecho –por otra parte frecuente- de que los objetivos de cLDL no se hayan alcanzado con el tratamiento con estatinas, es necesario señalar factores no ligados a la hipercolesterolemia. Un descenso de cHDL puede llegar a multiplicar por 8 el riesgo, lo mismo que un incremento de triglicéridos puede incrementarlo 4-5 veces. De hecho una reducción de 1mg/dl de cHDL aumenta un 2-3 % el riesgo de enfermedad cardiovascular, mientras que un aumento de 1 mg/dl disminuye el riesgo de enfermedad coronaria en un 6 %.

Estos datos van paralelos a aquellos que demuestran que las estatinas producen un beneficio significativo pero menor en el riesgo cardiovascular cuando existe un síndrome de HDL bajo o una hipertrigliceridemia, hallazgo que se encuentra sistemáticamente en los estudios de prevención primaria y secundaria con estatinas (estudios 4S, LIPID, CARE, WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, HPS, TNT). Además, también –y a pesar del beneficio observado- el resultado final sobre el riesgo cardiovascular también es menor cuando se analizan los resultados en pacientes con diabetes mellitus (estudios ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA) o síndrome metabólico (estudio WOSCOPS), en los que este tipo de dislipemia es muy frecuente.

El riesgo relativo atribuible a estos dos factores: la hipertrigliceridemia y el HDL bajo, se puede considerar superior a 2, cuando coexisten con hipercolesterolemia, pero se eleva a 4 cuando la cifra de cLDL es inferior a 100 mg/dl, tal y como se ha demostrado

en el estudio PROCAM. Por tanto, aun siendo importante el impacto de ambos factores cuando existe hipercolesterolemia, su importancia es aún mayor en ausencia de ella, bien sea por intervención previa con estatinas o sin ella. Expresado de otra forma, el riesgo asociado a esta dislipemia aterogénica no se elimina mediante un tratamiento con estatinas, a pesar –incluso- de alcanzar objetivos terapéuticos de cLDL.

En la reducción del riesgo residual es imprescindible considerar como primer escalón de intervención las modificaciones relacionadas con el estilo de vida. Es preciso siempre considerar que el riesgo relativo de cardiopatía isquémica se reduce en una proporción variable que suele oscilar entre un 15 y un 50 % dependiendo de la intensidad y del número de las medidas incorporadas: dieta, ejercicio físico, dosis moderada de alcohol, índice de masa corporal dentro de la normalidad, y eliminación del tabaquismo. El inconveniente es que una intervención sobre distintos factores de riesgo relacionados con el estilo de vida sólo resulta satisfactoria a largo plazo en un bajo porcentaje y la adherencia a tales hábitos de vida no suele superar el 10 %.

Este es el fundamento para justificar un tratamiento farmacológico adicional a la estatina para la reducción del riesgo residual. En terapia combinada con estatina, el fenofibrato es el tratamiento indicado para la dislipemia aterogénica. A ello se hace referencia en el siguiente apartado. A su potente efecto hipotrigliceridemiante une el incremento de cHDL, y la moderada disminución de cLDL, con ausencia de efectos colaterales adversos. El ácido nicotínico no se encuentra disponible en nuestro medio, y los ácidos grasos omega-3 producen una importante reducción de triglicéridos siempre que se empleen a dosis máximas, pero sin efectos sobre cHDL. Tratamiento distintos, como ezetimiba no tienen efecto sobre la dislipemia aterogénica; y los fármacos

actualmente en desarrollo (agonistas duales de los receptores PPAR, inhibidores de PCSK9, inhibidores de CETP) requieren conocer y ensayar su efecto, como más adelante se comenta.

### ***Dislipemia Aterogénica y Riesgo Residual***

Como ya se ha señalado, la dislipemia aterogénica es un elemento clave que contribuye al riesgo vascular residual. Esta dislipemia está caracterizada por un desbalance entre lipoproteínas proaterogénicas conteniendo apoB (caso de las lipoproteínas ricas en triglicéridos) y lipoproteínas antiaterogénicas que contienen apoAI (caso de las HDL). De esta manera, la dislipemia aterogénica se convierte en un objetivo diagnóstico y terapéutico, secundario a la reducción de LDL, y cuya reducción también tiene un beneficio potencial sobre este riesgo residual (119,120).

Numerosas evidencias han focalizado el interés sobre la importancia relativa de los triglicéridos y de las HDL como parte importante del riesgo residual (121).

Los datos epidemiológicos que asocian cHDL bajo con riesgo cardiovascular elevado son firmes, e incluso ofrecen razones suficientes para considerar su inclusión en los métodos de cálculo del riesgo (119).

No obstante, cada vez más se precisa considerar la relevancia no sólo de la concentración plasmática de cHDL sino su capacidad funcional, que es la que condiciona su poder ateroprotector. De esta forma, una cuantificación estática de la concentración de cHDL puede no reflejar de forma fehaciente la capacidad

antiaterogénica de estas lipoproteínas, y eso podría explicar el por qué no siempre la medida aislada de cHDL ha sido resaltada como un buen indicador de riesgo.

En la actualidad, adquiere especial importancia la funcionalidad de las HDL, y esto podría ser más importante que la cantidad, lo que ha permitido reevaluar el papel de las HDL y de su manejo. Desde esta perspectiva cualquier aproximación terapéutica al problema requeriría considerar no sólo su efecto cuantitativo, sino también cualitativo y, en este sentido, la riqueza en apoAI puede ser de gran importancia (122,123).

También se ha avanzado considerablemente en el reconocimiento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como factor de riesgo vascular. Numerosas evidencias científicas avalan la asociación entre triglicéridos, pero en particular la hipertrigliceridemia postprandial, y la enfermedad cardiovascular, así como el papel de las lipoproteínas ricas en triglicéridos como un elemento constituyente del riesgo vascular residual, particularmente en el contexto de la enfermedad cardiometabólica (124-126).

Precisamente las lipoproteínas ricas en triglicéridos pueden ser consideradas como el auténtico factor asociado al riesgo, más que los triglicéridos en sí mismos, ya que estos sólo representarían un indicador o marcador de riesgo justamente por su asociación a las lipoproteínas ricas en triglicéridos y a las lipoproteínas remanentes (126). De esta forma, los niveles elevados de lipoproteínas remanentes pueden contribuir directamente a la formación y/o progresión de la placa de ateroma (127-128).

En definitiva, dada la relación metabólica existente entre HDL y lipoproteínas ricas en triglicéridos, y su efecto sinérgico sobre el riesgo cardiovascular cuando están presentes

ambos componentes de la dislipemia aterogénica (hipertrigliceridemia y HDL bajo), aún si el colesterol LDL se encuentra controlado, el problema se plantea en detectarla con los marcadores clínicos oportunos y abordarla desde el punto de vista terapéutico a fin de reducir el riesgo residual de origen lipídico.

Aún considerando que la funcionalidad de las HDL y que la totalidad de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y las remanentes reflejan más fielmente las anomalías propias de la dislipemia aterogénica, la magnitud de la dislipemia aterogénica se puede evaluar mediante la cuantificación de triglicéridos y de HDL. Sin embargo, no siempre se encuentra un acuerdo unánime e inequívoco sobre las cifras que se correlacionan con una mayor intensidad o severidad de la dislipemia aterogénica, sobre todo si tenemos en consideración que las cifras postprandiales de triglicéridos son un mejor indicador de riesgo (89).

Por estas consideraciones es por lo que se ha sugerido que la auténtica carga de lipoproteínas ricas en triglicéridos y de remanentes puede ser adecuadamente valorada mediante el colesterol no HDL (colesterol total menos colesterol HDL) ó, alternativamente, por la cuantificación de apoB. De esta manera, la valoración del colesterol-no-HDL se transforma en una determinación de “colesterol aterogénico”; y ésta determinación se transforma en prioritaria cuando se incluye en las guías de práctica clínica, especialmente a la hora de establecer objetivos terapéuticos en individuos con alto riesgo cardiometabólico (resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad visceral). Un marcador alternativo puede ser el denominado colesterol remanente (colesterol total menos la suma de colesterol HDL y colesterol LDL).

La dislipemia aterogénica se puede valorar, por tanto, a través de las concentraciones de triglicéridos y de cHDL, y aún de forma más sencilla y apropiada, mediante la cuantificación del colesterol-no-HDL. En los primeros casos, las variables triglicéridos y cHDL pueden ser consideradas como categóricas, y por tanto como una variable con un umbral por encima o por debajo del cual, se asocia riesgo vascular. Por el contrario, el empleo de estas variables, y sobre todo del colesterol-no-HDL, como una variable continua, permite analizar objetivos y monitorizar la consecución de los mismos de forma paralela a como se realiza con el cLDL, quedando así dos marcadores bien definidos para la monitorización de la dislipemia LDL y no-LDL dependiente. Otro marcador empleado para evaluar la dislipemia aterogénica ha sido el índice log triglicéridos/colesterol HDL ( $\log \text{ TG/cHDL}$ ), ó el logaritmo del índice triglicéridos/colesterol HDL ( $\log (\text{TG/cHDL})$ ) (129,130).

La intervención sobre el estilo de vida es la piedra angular del tratamiento frente a la dislipemia aterogénica para reducir el riesgo residual asociado a la misma (117). Tiene un efecto metabólico significativo con incrementos medios de 5 mg en HDL y reducción media de 30 mg en triglicéridos (131). Sin embargo, es justo insistir en que la adherencia a las normas sobre estilo de vida suele ser problemática a largo plazo. Por tanto, y aún en individuos o pacientes altamente motivados, la intervención intensiva suele ser insuficiente. De esto se deriva que, en la práctica, la mayoría de los pacientes que requieren intervención terapéutica van a requerir, finalmente, tratamiento farmacológico enfocado a resolver la dislipemia aterogénica.

Desde el punto de vista farmacológico, los fibratos son el tratamiento usualmente disponible para reducir el riesgo residual asociado a la dislipemia aterogénica, incluidas

las evidencias con estatinas, que –aunque reducen significativamente el riesgo LDL dependiente- no evitan el riesgo dependiente de la hipertrigliceridemia o de HDL bajo. De hecho, en los pacientes tratados con estatina y fibrato, aquellos pacientes con dislipemia aterogénica (triglicéridos > 204 mg/dL y HDL < 34 mg/dL) muestran una reducción relativa adicional de su riesgo en un 30 % (116). Esta es la consecuencia, precisamente, del efecto del fenofibrato en pacientes con hipertrigliceridemia en los que, de forma selectiva, reduce significativamente la hipertrigliceridemia, muy particularmente la dislipemia (hipertrigliceridemia) postprandial, gracias a una reducción de lipoproteínas remanentes ricas en triglicéridos, de origen intestinal.

Los fibratos son, por tanto, el grupo principal de fármacos frente a la dislipemia aterogénica. Y aunque son fármacos que han demostrado eficacia y seguridad en monoterapia, su combinación con estatina requiere monitorización y –de forma selectiva- el empleo de fenofibrato. El riesgo de efectos secundarios sobre el músculo derivados de la asociación de estatina+fibrato se presenta específicamente con gemfibrozil, motivo por el que el fenofibrato ha de ser considerado como el fármaco de elección en la combinación (132). También es necesaria la monitorización de posibles efectos adversos con la terapia combinada, debido a la posible aparición de datos de disfunción hepática o renal; si bien estos últimos son reversibles y no se acompaña de deterioro de la función renal (133,134).

Adicionalmente, el efecto del tratamiento con fibratos de la dislipemia aterogénica nos ha dejado evidencias de que el fenofibrato disminuye significativamente las complicaciones microangiopáticas en los diabéticos, incluyendo retinopatía diabética, nefropatía, y amputación no traumática en miembros inferiores (135,136).

Al margen del fenofibrato, otros fármacos se han empleado sin éxito en el tratamiento combinado con estatinas al objeto de abordar la dislipemia dependiente de LDL y la dislipemia aterogénica, de forma simultánea. Sin embargo, ni la niacina ha demostrado ser un tratamiento realista por no haber acreditado resultados clínicos beneficiosos en estos pacientes ni tampoco los ácidos grasos omega-3 han demostrado resultados consistentes (137,138).

En estas circunstancias, es preciso considerar otras posibilidades terapéuticas que puedan emerger en el futuro. Por ejemplo, los nuevos agonistas de los receptores PPAR. La isoforma alfa de los PPAR juega un papel clave en el metabolismo lipídico, mientras que las isoformas gamma y delta intervienen en la regulación del metabolismo energético del tejido adiposo y del músculo, y suelen ser consideradas dianas terapéuticas para el tratamiento de la insulinoresistencia. En consecuencia, los agonistas duales pueden ser una magnífica oportunidad de intervenir sobre el riesgo cardiometabólico por su efecto favorable simultáneo sobre la homeostasis de la glucosa y sobre la dislipemia aterogénica; y, en algún caso, con mayor potencia y menores efectos secundarios (139,140).

Los inhibidores de la proteína transferidora de ésteres de colesterol son otro grupo a tener en consideración, por su posible efecto antiaterogénico que se fundamenta en el incremento de HDL y/o descenso del colesterol presente en las LDL y en las lipoproteínas remanentes. Sin embargo alguno de ellos ha mostrado efectos adversos inasumibles, que lo inhabilitan para su empleo (141,142).



Finalmente, existe un gran interés por el futuro de los inhibidores de la PCSK9, que ocupa un lugar estratégico en promover la degradación de los receptores hepáticos de LDL. De esta forma, la inhibición de dicha proteína previene la degradación del receptor para LDL y señala el camino para una reducción potente de las concentraciones plasmáticas de LDL. Los dos fármacos de este grupo han mostrado no sólo dicho efecto altamente significativo sobre LDL sino también un descenso de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y un modesto incremento de HDL (143,144).

En suma, nos encontramos con una dislipemia que requiere un abordaje específico en lo relativo a su detección y a su tratamiento (145) ante todo y fundamentalmente por el impacto que tiene en el riesgo cardiovascular de origen lipídico “no-LDL-dependiente” (146).

## **B.- Hipertrigliceridemia y HDL bajo en el contexto del Síndrome Metabólico**

Se denomina síndrome metabólico (SM) a la asociación de un conjunto de alteraciones metabólicas , que suelen tener como base etiopatogénica común la insulinoresistencia (IR). Se acompaña de un elevado riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Estas alteraciones son, además de la IR, la hiperinsulinemia, la intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes tipo 2 (DM2), dislipemia aterogénica, hipertensión arterial (HTA), obesidad abdominal, alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis (estado protrombótico) y microalbuminuria.

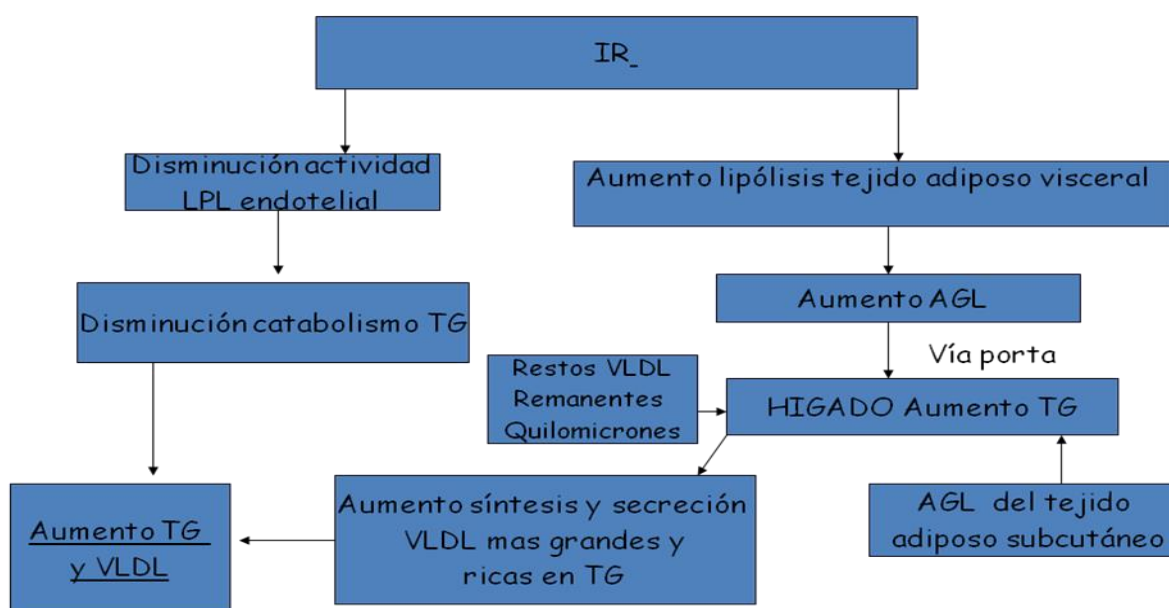
Uno de los rasgos clínicos característicos del SM es la obesidad, de tipo visceral. Se podría definir la obesidad como un síndrome caracterizado por un aumento del índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, y la obesidad abdominal como aquella en la que existe un perímetro de cintura superior a 88 cm en mujeres y a 102 cm en hombres. Aunque la obesidad es un importante factor de riesgo de enfermedad cardiovascular modificable, no se sabe en cuanto contribuye a incrementar el riesgo por sí mismo, con independencia de los demás factores de riesgo acompañantes. La obesidad abdominal se asocia frecuentemente, a su vez, con diferentes procesos como dislipemia aterogénica, IR, intolerancia hidrocarbonada o DM tipo 2 e HTA. Por tanto, nos encontramos con un entramado de alteraciones metabólicas, que todas ellas forman parte del SM y que conllevan a una disminución de la calidad de vida y un incremento de la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular.

Como ya se ha señalado, la obesidad y el SM están íntimamente relacionados, siendo la obesidad abdominal o central uno de los factores que junto a la IR intervienen en la etiopatogenia de dicho síndrome. La prevalencia de ambas ha aumentado de forma considerable en los últimos años en los países industrializados como consecuencia de los cambios de estilo de vida (aumento de la ingesta calórica, rica en hidratos de carbono de absorción rápida y grasas saturadas, y del sedentarismo) y del envejecimiento de la población. Asimismo, numerosos estudios refieren el papel de la IR en la patogenia de las alteraciones lipídicas y lipoproteicas en el paciente con obesidad abdominal y en el SM. Esta dislipemia aterogénica del SM se caracteriza por un aumento de la concentración plasmática de triglicéridos, aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), disminución del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), niveles ligeramente elevados de lipoproteínas de

baja densidad cLDL con presencia de LDL pequeñas y densas con un alto poder aterogénico y aumento de apoproteína B (apoB) (147).

### a.- Dislipemia en el Síndrome Metabólico

Un hecho capital en el desarrollo de la dislipemia es la resistencia a la insulina, cuyas consecuencias son múltiples, definiendo un complejo entramado de alteraciones metabólicas cuyas consecuencias fundamentales son una dislipemia que afecta a todas y cada una de las fracciones lipídicas.



### Alteraciones de los triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)

La dislipemia del paciente con obesidad intraabdominal y SM se inicia con un aumento de la lipólisis en el tejido adiposo visceral como consecuencia de la IR y la hiperinsulinemia, que conlleva a un incremento del flujo de ácidos grasos no esterificados (AGL) vía porta hacia el hígado, a donde también llegan los AGL

procedentes del tejido adiposo subcutáneo y restos del catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL). En el hígado éstos AGL son utilizados para la síntesis de triglicéridos, que junto al colesterol de origen intestinal y el sintetizado por el hepatocito, y al aumento de expresión en el hígado de apoB secundaria a la IR y la hiperinsulinemia, dan lugar a un aumento de la formación y secreción de VLDL, enriquecidas en triglicéridos que suelen ser mas grandes de lo habitual. Además, y como consecuencia de la IR se produce una reducción de la actividad de lipoproteinlipasa (LPL) endotelial que provoca una disminución del catabolismo de las VLDL circulantes, lo que aumenta aun más los niveles de triglicéridos. El aumento de la síntesis y secreción de VLDL por el hígado, junto a la disminución de su catabolismo, es lo que provoca un aumento de la hipertrigliceridemia postprandial y en ayunas de estos pacientes (148,149).

### ***Repercusión clínica de la elevación de los triglicéridos.***

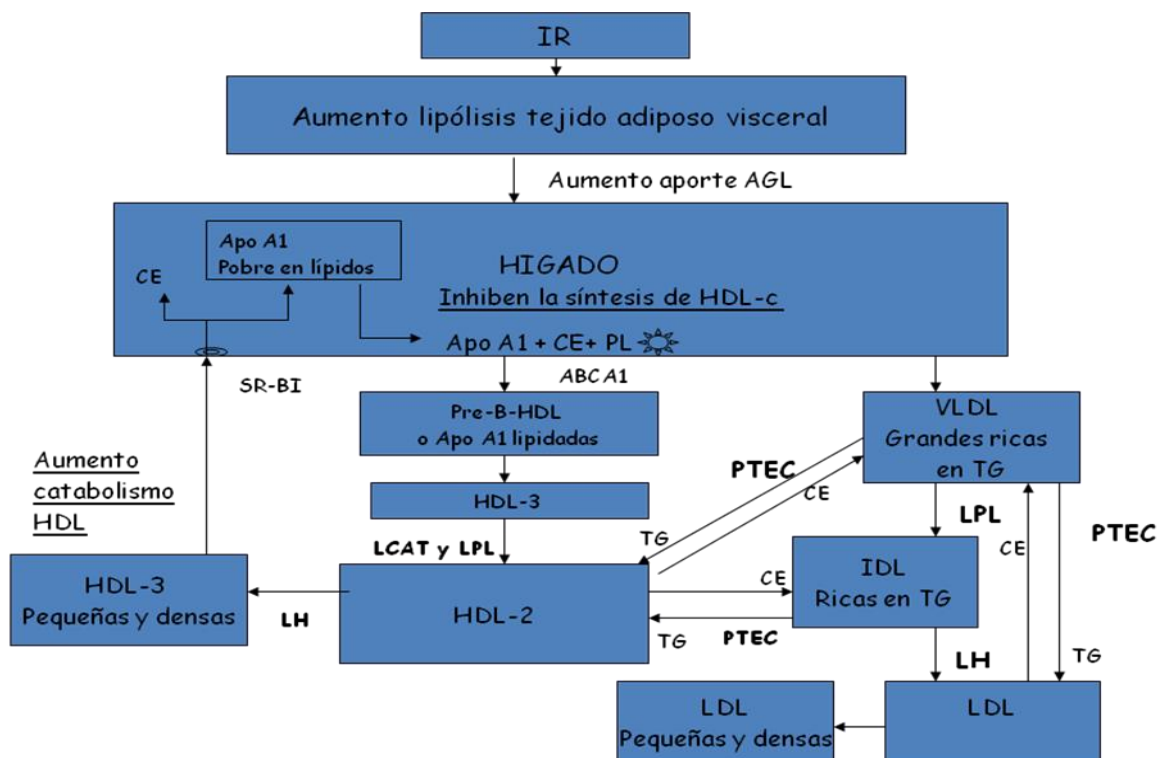
Los estudios epidemiológicos prospectivos y ensayos clínicos de intervención, encuentran que las concentraciones elevadas de lipoproteínas ricas en triglicéridos se asocian a un aumento del riesgo de enfermedad coronaria, y que el tratamiento con fibratos producía una disminución del número de episodios coronarios. No obstante, la estrecha relación de la hipertrigliceridemia con otros factores de riesgo lipídicos (lipoproteínas remanentes, LDL pequeñas y densas y cHDL bajo) y otros factores de riesgo no lipídicos, hace que se cuestione el que los triglicéridos sean considerados un factor de riesgo independiente de EC. Un metaanálisis realizado sobre 17 estudios prospectivos comprobó que un aumento de los triglicéridos plasmáticos de 1 mmol/L (89mg/dl) se asoció a un aumento del riesgo de EC del 14% en hombres y del 37% en mujeres. Posteriormente un ensayo clínico de prevención secundaria (VA-HIT) realizado en pacientes que habían sobrevivido a un infarto de miocardio, que tenían niveles de triglicéridos elevados y normales de cLDL ( $< 130$  mg/dl), el tratamiento con genfibrocil redujo de forma significativa los niveles de triglicéridos, produciendo una disminución del riesgo relativo de infarto de miocardio mortal y no mortal del 22%. Así, este estudio demostraba que la reducción de los niveles de triglicéridos disminuía el riesgo de recidiva de episodios coronarios graves en personas con enfermedad cardiovascular confirmada. No obstante, otros ensayos realizados con fibratos (clofibrato y bezafibrato) no fueron tan concluyentes, pues si bien encontraron disminución de la frecuencia de episodios coronarios al reducirse los niveles de triglicéridos, esta disminución no fue estadísticamente significativa (148).

### **Alteraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL).**

Las VLDL ricas en triglicéridos y aumentadas en número y tamaño, pasan al torrente sanguíneo, y allí van desprendiéndose de los triglicéridos por la acción de la (LPL), activada por la apoCII, y cargándose de esteres de colesterol procedente de las HDL y LDL mediante la acción de la proteína transferidora de esteres de colesterol (PTEC). Las VLDL parcialmente deslipidadas, enriquecidas en triglicéridos y empobrecidas relativamente en colesterol, en forma de VLDL residuales o IDL, pasan al hígado para, o bien, ser captadas por el receptor de LDL (apoB100/E) para su internalización, o seguir siendo hidrolizadas por acción de la lipasa hepática (LH). Estas VLDL por la acción de la LH se desprenden del exceso de triglicéridos de forma incompleta, perdiendo todas las apoproteínas excepto la apoB100 y transformándose en lipoproteínas de baja densidad (LDL) más pequeñas y densas al contener menor número de moléculas lipídicas. Estas LDL pequeñas y densas tienen un alto poder aterogénico que se debe a su mayor susceptibilidad a la oxidación y porque se adhieren mejor al espacio subendotelial de la pared vascular, por su mayor afinidad por los glicosaminoglicanos de la matriz extracelular, quedando expuestas durante más tiempo a la acción de sustancias oxidantes.

Por tanto, el aumento de la síntesis y secreción de VLDL por el hígado, secundario a la IR, provoca además de un aumento de los triglicéridos un aumento de LDL pequeñas y densas con un contenido de colesterol variable dependiente del tamaño de la partícula, por lo que los valores plasmáticos de cLDL tienden a no ser muy elevados, y no reflejan el verdadero riesgo cardiovascular. Por el contrario, los valores de apoB al depender del número de partículas, están aumentados, por lo que se produce una reducción del

cociente cLDL/apoB. Por tanto, los valores de apoB y del cociente cLDL/apoB reflejan de forma más real los niveles de colesterol y la masa total de partículas aterogénicas lo que es especialmente importante en las situaciones de hipertrigliceridemia, pudiéndose considerar mejores predictores de episodios cardiovasculares que los niveles aislados de cLDL (148,149).



### ***Repercusión clínica de la elevación de cLDL.***

Los estudios epidemiológicos y de intervención en prevención primaria, en población con grados de riesgo variable, utilizando estatinas WOSCOPS y AFCAPS/TexCAPS encuentran que la reducción de las concentraciones de LDL conlleva una disminución de los episodios coronarios graves y de la mortalidad total en pacientes con SM. En prevención secundaria los ensayos 4S, CARE, LIPID observaron que el tratamiento con estatinas producía una disminución del riesgo de recidivas de

infarto de miocardio y muerte coronaria. Todos estos estudios demuestran que la reducción de los niveles de cLDL disminuye de forma significativa el riesgo de recidiva de episodios coronarios graves en personas con enfermedad cardiovascular confirmada y que la máxima reducción del riesgo cardiovascular se alcanza con un nivel de cLDL inferior a 70, e incluso menores. La American Heart Association ha establecido que en los pacientes con SM, el objetivo lipídico prioritario debe ser el descenso de cLDL, y por tanto, el tratamiento de elección serían las estatinas (149).

### **Alteraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)**

Cada vez hay más pruebas de que la IR, presente en el SM, reduce la concentración de cHDL circulante, no solo interfiriendo el metabolismo de las HDL en el plasma, sino también afectando a la síntesis de HDL en el hígado y en otros tejidos. La gran cantidad de ácidos grasos libres no esterificados que llegan al hígado procedente de la lipólisis del tejido adiposo no solo estimula la síntesis de triglicéridos y de VLDL, sino que inhibe la expresión o promueve la degradación del transportador A1 del ATP-binding cassette (ABCA1). El ABCA1 es el responsable de transportar el colesterol libre y los fosfolípidos desde el interior al exterior de las células, incluidos los macrófagos del hígado y de la pared arterial, así como de la lipidación de las apoAI, y por tanto de la generación de HDL nacientes o partículas precursoras de HDL (pre-beta-HDL) a partir de las apoAI. Esto determina por tanto una disminución de la síntesis de cHDL en el hígado. Por otra parte, en condiciones normales, las HDL sintetizadas en el hígado y en el intestino transportan el colesterol procedente de los tejidos periféricos hacia el hígado, y en el trayecto transfieren colesterol esterificado a otras partículas



lipoproteicas (VLDL, IDL) en presencia de la PTEC, a la vez que captan triglicéridos de las VLDL y de los quilomicrones (150).

En el SM éste intercambio es mayor debido al aumento de lipoproteínas ricas en triglicéridos y al aumento de la concentración de AGL no esterificados que potencian la actividad de la PTEC. El resultado de este proceso es la presencia de partículas de HDL que tienen un menor contenido en esteres de colesterol y están enriquecidas de triglicéridos lo que las hace mas susceptibles a la acción de la LH. La LH hidroliza los triglicéridos recién adquiridos de las HDL y transforma las partículas HDL 2 (que se asocian clásicamente a una mayor protección cardiovascular), en partículas más pequeñas y más densas, las HDL 3. Estas partículas HDL3 son captadas por el receptor basurero BI (SR-BI) y rápidamente catabolizadas, disminuyendo así el cociente HDL2/HDL3. Este proceso provoca la liberación de colesterol esterificado, que o bien es eliminado por vía biliar o es reutilizado de nuevo por las HDL-c nacientes. Asimismo, libera apoAI pobres en lípidos que pueden ser eliminadas vía renal o reutilizadas como base de las HDL nacientes o pre-beta-HDL. Por tanto la disminución de los niveles de cHDL, como consecuencia no solo del aumento de su catabolismo sino también de la disminución de su síntesis, determina la conocida relación inversa entre los valores de triglicéridos y cHDL, rasgo presente en la dislipemia aterogénica (150,151).

### ***Repercusión clínica de la disminución del cHDL.***

Fisiológicamente, las partículas de HDL tienen como misión potenciar el transporte reverso de colesterol, proceso mediante el cual el colesterol de los tejidos

periféricos es transportado por las HDL al hígado para su excreción por los ácidos biliares o su reutilización. Además, tienen propiedades antioxidantes, inhibiendo la oxidación de las partículas LDL y estimulando la producción endotelial de óxido nítrico, y propiedades antiinflamatorias disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión vascular y de factores de crecimiento tisular. Existen sólidas evidencias epidemiológicas de la asociación entre niveles bajos de cHDL y un aumento de la morbimortalidad cardiovascular, de algunas de las cuales ya nos hemos ocupado en párrafos anteriores. No obstante, dado que los niveles bajos de cHDL están asociados frecuentemente a otros factores aterogénicos (elevaciones de triglicéridos y LDL pequeñas y densas), surge la duda de si un cHDL bajo, por sí solo, es suficiente para predecir los accidentes vasculares. En ensayos clínicos, al elevarse los niveles de cHDL no se reduce siempre el riesgo de accidentes vasculares tal y como cabría esperar de los datos obtenidos en los estudios epidemiológicos prospectivos. No obstante, en un reciente metaanálisis realizado sobre 14 ensayos clínicos en pacientes que recibieron tratamiento con estatinas, encuentran, que a pesar de niveles de cLDL < 70mg/dl, la presencia de HDL bajo < 35 mg/dl aumenta de forma considerable el riesgo cardiovascular, lo que demostraría que los valores bajos de HDL son predictivos de riesgo cardiovascular (152). Por otra parte, existen pruebas de que las intervenciones destinadas a aumentar las concentraciones plasmáticas de cHDL protegen contra la aterosclerosis, y también de esto nos hemos ocupado con anterioridad en esta memoria. Estudios prospectivos de población y estudios de intervención como el LRC-CPPT con una resina de intercambio iónico (colestiramina), el estudio 4S con una estatina (simvastatina), y el estudio BIP con un fibrato (bezafibrato), han demostrado que un aumento del 1 % de cHDL se traduce aproximadamente en una reducción del 1% de riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, los cambios de estilo de vida,

reducción del peso, dieta rica en grasas mono y poliinsaturadas, consumo moderado de alcohol, aumento de la actividad física y abandono del hábito tabáquico, aumentan las concentraciones plasmáticas de cHDL entre un 5-15%. Sin embargo, el cumplimiento de estas medidas suele ser escaso y a veces insuficiente, por lo que generalmente es necesario recurrir a medidas farmacológicas para cumplir los objetivos (150). En este sentido, se recomienda que, en los pacientes de alto riesgo, una vez cumplido el objetivo prioritario (reducir los niveles de cLDL con estatinas), debería considerarse tratar el descenso de cHDL y, sobre todo, la elevación de los triglicéridos (153).

## **b. Identificación del Síndrome Metabólico**

### **Componentes del Síndrome Metabólico**

El Adult Treatment Panel III (ATP III) del informe del National Cholesterol Education Program (NCEP) establece seis componentes del síndrome metabólico (SM) relacionados con la enfermedad cardiovascular:

- Obesidad abdominal.
- Dislipemia aterógena.
- Presión arterial elevada (PA elevada).
- Resistencia a la insulina  $\pm$  intolerancia a la glucosa.
- Estado proinflamatorio.
- Estado protrombótico.

Estos componentes del SM constituyen una combinación excepcional de lo que el ATP III denomina factores de riesgo subyacentes, principales y emergentes (154). De acuerdo con el ATP III, los factores de riesgo subyacentes de enfermedad cardiovascular son la obesidad (especialmente la obesidad visceral o abdominal), la falta de actividad física y la dieta aterógena; los factores de riesgo principales son el tabaquismo, la hipertensión, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) elevado, el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura y la edad avanzada; y entre los factores de riesgo emergentes se encuentran los triglicéridos elevados, las partículas de LDL de pequeño tamaño, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, el estado proinflamatorio y el estado protrombótico.

Estos últimos elementos son, claramente, factores de riesgo metabólicos, y nos referiremos brevemente a ellos.

- La *obesidad abdominal* es la forma de la obesidad que se asocia de manera más significativa con el SM. En el ámbito clínico se presenta como un aumento del perímetro de la cintura.
- La *dislipemia aterogénica* se manifiesta en las determinaciones de lipoproteínas habituales por niveles de triglicéridos elevados y concentraciones bajas de colesterol unido a HDL. Un análisis mas detallado normalmente revela otros trastornos lipoprotéicos, por ejemplo, el aumento de las lipoproteínas residuales, la apoB elevada, un fenotipo de las partículas de LDL pequeñas y densas, y las partículas de HDL de tamaño pequeño. Se ha determinado que todos estos trastornos tienen capacidad aterógena de forma independiente.

- La *presión arterial elevada* se asocia de forma significativa con la obesidad y con frecuencia se presenta en personas con resistencia a la insulina. Por ello, con frecuencia la hipertensión se incluye entre los factores de riesgo metabólicos. Sin embargo, cabe pensar que la hipertensión es menos “metabólica” que otros componentes del SM, debido a que tiene un origen multifactorial.
- La *resistencia a la insulina* subyace en la mayoría de las personas con SM. Ésta se asocia de forma importante con otros factores de riesgo metabólicos y se relaciona de forma monofactorial con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Estas asociaciones junto al hecho de que se piense que constituye un factor de riesgo prioritario, hacen que, para algunos, el síndrome metabólico sea sinónimo de *síndrome de resistencia a la insulina*. A pesar de ello, no se conocen con mucho detalle los mecanismos subyacentes que la vinculan con los otros factores de riesgo; y por eso la clasificación de ATP III de la resistencia a la insulina como factor de riesgo emergente. Los pacientes con resistencia a la insulina a largo plazo, manifiestan con frecuencia *intolerancia a la glucosa*, otro factor de riesgo emergente. Cuando la intolerancia a la glucosa evoluciona a hiperglucemia a niveles diabéticos, la glucemia elevada constituye un factor de riesgo principal independiente para enfermedad cardiovascular.
- El *estado proinflamatorio*, que se detecta clínicamente por un aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR), se observa con frecuencia en personas con SM. Al parecer existen múltiples mecanismos subyacentes al aumento de los niveles de PCR. Una de las causas es la obesidad, debido a que el exceso de tejido adiposo libera citocinas inflamatorias que pueden producir niveles elevados de PCR.

- También se asocia con el SM un *estado protrombótico* caracterizado por aumento de los niveles plasmáticos del inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI-1) y del fibrinógeno. Los niveles de fibrinógeno, un reactante de fase aguda, al igual que la PCR, se elevan en respuesta a un estado en el que las citocinas se encuentran elevadas. Por tanto, los estados protrombótico y proinflamatorios pueden estar relacionados metabólicamente.

### **Patogenia del Síndrome Metabólico**

El SM parece tener tres categorías etiopatogénicas potenciales (155):

- 1) obesidad y trastornos del tejido adiposo
- 2) resistencia a la insulina
- 3) y una constelación de factores independientes (por ej. moléculas de origen hepático, vascular e inmunológico) que median componentes específicos del SM.

Otros factores (edad avanzada, estado proinflamatorio y cambios hormonales) también han sido considerados como factores contribuyentes.

### ***Obesidad y distribución anormal de la grasa corporal***

El ATP III estableció que la “obesidad epidémica” es la principal responsable de la prevalencia creciente de SM. La obesidad contribuye a la aparición de hipertensión, colesterol sérico elevado, colesterol HDL bajo e hiperglucemia y, por otro lado, se

acompaña de un incremento del riesgo cardiovascular. La obesidad metabólica se relaciona de forma especial con los factores de riesgo metabólicos. El exceso de tejido adiposo libera ciertos productos que, al parecer, aumentan estos factores de riesgo. Entre éstos se encuentran los ácidos grasos no esterificados, las citocinas, el PAI-1 y la adiponectina. Los niveles plasmáticos elevados de AGNE producen una sobrecarga lipídica muscular y hepática que aumenta la resistencia a la insulina. Los niveles elevados de PCR que acompañan a la obesidad pueden ser signos de exceso de citocinas y de estado proinflamatorio. Los niveles elevados de PAI-1 contribuyen al estado protrombótico, mientras que los niveles bajos de adiponectina que acompañan a la obesidad se relacionan con un aumento de los factores de riesgo metabólicos. La importante conexión que existe entre la obesidad (especialmente, la obesidad abdominal) y los factores de riesgo, llegaron al ATP III a definir el SM principalmente como un grupo de complicaciones metabólicas de la obesidad (155).

### ***Resistencia a la Insulina***

La resistencia a la insulina corresponde a la segunda categoría etiológica. Muchos investigadores conceden mayor importancia en la patogenia a la resistencia a la insulina que a la obesidad (155,156); éstos argumentan que la resistencia a la insulina o su cómplice, la hiperinsulinemia, son la causa directa de otros factores de riesgo metabólicos. La identificación de un único papel para la resistencia a la insulina se ve complicada por el hecho de que está asociada a la obesidad. Por lo general, la resistencia a la insulina se eleva en función del aumento de la grasa corporal, aunque es posible una gama amplia de índices de sensibilidad a la insulina a cualquier nivel determinado de grasa corporal (157). La mayoría de los individuos con obesidad

categoría (índice de masa corporal,  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) exhibe hiperinsulinemia postprandial y posee una sensibilidad a la insulina relativamente baja (158), pero se puede comprobar variación en la sensibilidad a la insulina incluso entre la población obesa (157). Las personas con sobrepeso,  $IMC$  de 25 a  $29,9 \text{ kg/m}^2$ , manifiestan igualmente un espectro de sensibilidad a la insulina, lo cuál indica un componente hereditario en la resistencia a la insulina. En algunas poblaciones (por ej., sudasiáticos), la resistencia a la insulina es frecuente incluso con un  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  y puede contribuir a una prevalencia elevada de diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular prematura. Se puede afirmar que los individuos que manifiestan resistencia a la insulina y padecen sobrepeso, aunque sea sólo de grado leve a moderado, tienen resistencia primaria a la insulina. Sin embargo, incluso si se padece resistencia primaria a la insulina, la ganancia de peso parece aumentar la resistencia a la insulina y la aparición de SM. Por tanto, resulta difícil desligar la obesidad de la resistencia primaria a la insulina.

Esto no quiere decir que la resistencia a la insulina por sí misma no tenga un papel importante en la etiopatogenia del SM. Cuando el músculo insulinoresistente ya se encuentra sobrecargado por los lípidos procedentes de los niveles plasmáticos elevados de ácidos grasos no esterificados, parece ser que cierto exceso de los mismos alcanza al hígado y favorece la esteatosis hepática y la dislipemia aterógena. La hiperinsulinemia puede, en consecuencia, aumentar la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos, lo que ocasiona un aumento de los triglicéridos plasmáticos.



### ***Factores independientes que intervienen en los componentes específicos del síndrome metabólico***

Al margen de la obesidad y de la resistencia a la insulina, cada uno de los factores de riesgo del SM se regula a través de distintos mecanismos, algunos genéticos y otros adquiridos; de ahí la gran variabilidad en la expresión de los factores de riesgo.

El metabolismo lipoproteico, por ejemplo, se regula en gran medida por variación genética; de ahí que la expresión de las dislipemias en respuesta a la obesidad o la resistencia a la insulina varíe de forma considerable. Se puede afirmar lo mismo sobre la regulación de la presión arterial. Además, los niveles de glucosa dependen de la capacidad de secreción de insulina, así como de la sensibilidad a ésta.

Entre el resto de los factores contribuyentes, es probable que la edad avanzada afecte a todos los niveles del desarrollo del proceso, lo cual seguramente explica por qué la prevalencia del SM aumenta con la edad (159). Recientemente se ha implicado de forma directa el estado proinflamatorio en la etiología de la resistencia a la insulina y la aterogénesis. Por último, se han vinculado varios factores endocrinos con las alteraciones de la distribución de la grasa corporal y, por tanto, indirectamente con el SM. Así, podemos afirmar que la patogenia del SM es compleja y ha llegado el momento de continuar con las investigaciones.

## **Criterios Diagnósticos de Síndrome Metabólico**

A lo largo de las últimas décadas el síndrome metabólico (SM) ha recibido diferentes denominaciones: síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome plurimetabólico, y más recientemente, a propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), síndrome metabólico (SM).

El concepto de SM ya fue definido hace más de 40 años como la coexistencia de obesidad troncular, dislipoproteinemia, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperuricemia, hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis, hiperandrogenismo, hígado graso, cálculos biliares, osteoporosis y elevada incidencia de enfermedad cardiovascular. Dicho complejo sindrómico fue definido en 1987 como Síndrome X por Reaven (154), sugiriendo que la resistencia insulínica sería el nexo fisiopatológico de unión de todas las entidades de dicho complejo (155).

Estudios posteriores como el *Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)* sugieren que la resistencia insulínica está en el origen de muchos de los factores de riesgo cardiovascular que componen el SM, pero no de todos, así pues, según el estudio Framingham la hipertensión arterial constituiría un factor independiente de la hiperinsulinemia; sin embargo, tal y como demostró el estudio IRAS, existe una relación directa entre dicha resistencia insulínica y el fenómeno aterosclerótico (160).

Tomando la definición aceptada en el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes “la resistencia a la insulina se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en

tejidos diana típicos como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo” (161). Actualmente se considera que la resistencia a la insulina crónica o mantenida es la base común de numerosas enfermedades metabólicas y no metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad, la hipertensión arterial, las dislipidemias y/o la enfermedad cardiovascular.

La importancia clínica y epidemiológica del SM radica en que sería un precursor identificable y potencialmente corregible de la diabetes mellitus tipo 2 y de la enfermedad cardiovascular (162). Sin embargo, se han utilizado diferentes criterios de definición en las últimas 2 décadas.

En 2005, un informe conjunto de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) (163), puso en cuestión la verdadera identidad del SM, recordando que el término “síndrome” se debe utilizar para comprender un conjunto de síntomas y signos clínicos que constituyen un proceso patológico y suelen obedecer a un proceso fisiopatológico único. Adicionalmente, se entiende que la combinación debe conferir un riesgo mayor del ocasionado por la mera suma de sus componentes. También el informe pone en cuestión que la insulinoresistencia sea el mecanismo común fisiopatológico subyacente en todos los casos y, en este sentido, dice que la inclusión de la diabetes en la definición puede ser cuestionable. Concluye en que el riesgo cardiovascular es variable y dependería del riesgo específico de los factores presentes, por lo que el riesgo asociado al SM podría no ser superior al atribuible a la suma de sus componentes por separado.

La Organización Mundial de la Salud, el grupo EGIR (*European Group por Study of Insulin Resistance*) (164) y el Programa Norteamericano para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (*Adult Treatment Panel III- ATP III-*) han desarrollado diferentes criterios para definir el SM (165).

En el caso de los criterios del grupo EGIR y de la OMS, el binomio Resistencia a la Insulina/ Hiperinsulinemia está presente como factor fundamental para el diagnóstico.

#### ***Criterios Diagnósticos de SM de la OMS***

- Diabetes mellitus, glucemia basal alterada, intolerancia a la glucosa, o insulinoresistencia
- Además, dos o más de estos factores:
  - Índice de Masa Corporal  $> 30$  y/o índice cintura-cadera  $> 0,9$  (varones ó  $> 0,85$  (mujeres)
  - Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL y/o cHDL  $< 35$  mg/dL (varones) ó  $< 39$  mg/dL (mujeres)
  - Presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg
  - Microalbuminuria  $\geq 20$  ug/min o albúmina/creatinina  $\geq 30$  mg/g

#### ***Criterios diagnósticos de SM para el grupo EGIR***

- Presencia de insulinoresistencia (insulinemia basal  $>$  percentil 75), en población no diabética
- Además, dos ó más de estos factores:
  - Perímetro de la cintura  $\geq 94$  cm (varones) ó  $\geq 80$  cm (mujeres)
  - Triglicéridos  $\geq 175$  mg/dL ó cHDL  $< 40$  mg/dL, o tratamiento específico

- Presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg, o tratamiento específico
- Glucemia basal  $\geq 110$  mg/dL (no diabetes)

Sin embargo, en los criterios propuestos por el ATP III dicho binomio está ausente y se emplean tan sólo, datos antropométricos y de laboratorio fácilmente obtenibles y por lo tanto accesibles no sólo en el más sofisticado medio hospitalario, sino también a nivel de atención primaria. Del mismo modo, en los criterios ATP III, la presencia de obesidad central cobra mayor importancia estando equiparada al resto de los criterios y no supeditada a la presencia de resistencia insulínica, diabetes y/o intolerancia hidrocarbonada, tal y como sucede en los criterios OMS o del grupo EGIR.

Recientemente, la inflamación subclínica y la elevación de marcadores inflamatorios, y de forma muy destacada la Proteína C Reactiva (PCR), están cobrando un papel protagonista en los estudios sobre SM. Este hecho está basado fundamentalmente en que todos los componentes del SM se asocian a una elevación de dicho marcador. La PCR tiene un papel importante en la formación de la placa aterosclerótica promoviendo la liberación de citoquinas y moléculas de adhesión, inhibiendo la síntesis de óxido nítrico y estimulando la expresión del receptor AT1 de la angiotensina (166). Este hecho hace que la PCR no sea sólo un marcador de predicción del SM sino también, y de forma fundamental, un excelente marcador de predicción del riesgo cardiovascular con independencia de etnia, edad, tabaquismo, presión arterial, obesidad y perfil lipídico (167). Debido a lo fácilmente accesible que resulta la medición de este parámetro desde un punto de vista analítico, tanto en el medio hospitalario como a nivel de atención primaria, la PCR se convierte en un factor importante para completar el estudio de los pacientes con SM en cualquiera de estos medios (166,167)

En la actualidad, probablemente la definición más consensuada y consolidada es la denominada “definición internacional armonizada” de la *Diabetes Federation, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, e International Association for the Study of Obesity* (168)

***Criterios armonizados de SM:*** el diagnóstico de SM ATP-III requiere la presencia de tres de los 5 criterios siguientes:

- Perímetro abdominal  $\geq 102$  cm (varones) o  $\geq 88$  cm (mujeres)
- Elevación de la glucemia en ayunas ( $>100$  mg/dl) o diabetes establecida, o hiperglucemia bajo tratamiento
- Elevación de la presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o diastólica  $\geq 85$  mmHg, o hipertensión arterial bajo tratamiento farmacológico
- Valores de cHDL  $< 40$  mg/dl (varones) o  $< 50$  mg/dl (mujeres)
- Cifra de triglicéridos  $>150$  mg/dl, o hipertrigliceridemia bajo tratamiento

La definición de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (169) es más estricta, y centra el diagnóstico en la obesidad visceral, con algunos otros factores adicionales.

***Criterios diagnósticos de SM para IDF***

- Obesidad central, definida por circunferencia de la cintura  $\geq 94$  cm en hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres,
- Además, dos ó más de los siguientes criterios:
  - o Elevación de la presión arterial (sistólica  $\geq 130$  mmHg o diastólica  $\geq 85$  mmHg; o tratamiento para esta condición

- Hipertrigliceridemia, con cifra de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, o tratamiento específico de esta alteración
- Niveles bajos de cHDL:  $< 40$  mg/dL (hombres) ó  $< 50$  mg/dL (mujeres), o tratamiento específico de esta condición
- Glucemia alta en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o diabetes mellitus tipo 2 ya diagnosticada.

El síndrome metabólico es una condición clínica muy común en el mundo occidental: en la última década, la prevalencia de síndrome metabólico ha aumentado en los Estados Unidos, en Europa (170), así como en nuestro medio. En las personas con más de 20 años puede llegar al 25 % en los pacientes de 60 ó más años puede sobrepasar el 50 % (170). Distintos estudios han evaluado la presencia de SM en diferentes poblaciones, pero el uso de diferentes criterios de diagnósticos, al menos en parte, dificulta las comparaciones directas (171).

### **c.- El fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica**

Últimamente ha surgido el concepto de cintura hipertrigliceridémica, como un método sencillo para distinguir la obesidad visceral de la subcutánea, implicando distintas actitudes terapéuticas y pronósticas, pudiendo además identificar a aquél que pudiera presentar un mayor riesgo cardiometabólico (172-174).

Ya en el año 1947, el médico francés Jean Vague (175), observó como la localización del exceso de grasa determinaba mejor las complicaciones a largo plazo frente el exceso de peso.

Diversos estudios ulteriores, fundamentalmente de un grupo canadiense (176-179) demostraron que la circunferencia de la cintura era una herramienta de gran utilidad, que predecía la cantidad absoluta de tejido adiposo visceral, conjuntamente con la medición de triglicéridos plasmáticos en ayunas. Su utilización complementaria ha permitido identificar a pacientes de alto riesgo (resistencia a la insulina, eventos coronarios y obesidad abdominal) (180), y con el fenotipo aterogénico caracterizado por: hiperinsulinemia en ayunas, aumento de apoB y partículas LDL pequeñas y densas (173,181,182).

En resumen, se basa en medir la concentración de triglicéridos plasmáticos en ayunas y al mismo tiempo la circunferencia de la cintura, estableciéndose como puntos de corte aquellos que se derivan de los datos poblacionales o de los criterios internacionales asumidos para el diagnóstico de obesidad visceral. Esto es: una circunferencia cintura superior o igual a 94 cm y 80 cm, hombres y mujeres respectivamente, en el caso de la clasificación de IDF; o valores de cintura superiores o iguales a 102 cm y 88 cm, hombres y mujeres respectivamente, en el caso de la clasificación de ATP III. Y junto a ellos, una cifra de triglicéridos plasmáticos superior o igual a 150 mg/dL.

Por tanto, cuando se objetivan valores superiores a los comentados, se identificarían a aquellos individuos donde pudiera existir una alta probabilidad de presentar insulinoresistencia y síndrome metabólico. Además como previamente se ha descrito, el aumento de la circunferencia de cintura es un parámetro fundamental para definir el síndrome metabólico y se correlaciona estrechamente con la hipertrigliceridemia, siendo en sí misma una alteración metabólica muy precoz, y un criterio diagnóstico del síndrome metabólico.



### **III: HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo cardiovascular cuya asociación con el riesgo de enfermedad coronaria ha sido demostrada en estudios epidemiológicos de grandes tamaños muestrales. La importancia de este factor de riesgo radica, asimismo, en su elevada prevalencia en nuestro medio. A ello contribuye, además, la creciente pandemia de obesidad, diabetes y síndrome metabólico en nuestra población; lo que acrecienta más el problema dado que existe una clara relación entre la concentración de triglicéridos, el peso corporal o el perímetro abdominal.

Por otra parte, los niveles bajos de cHDL, sólo o asociados a la hipertrigliceridemia (lo que ocurre con mucha frecuencia) son, asimismo, un factor de riesgo habida cuenta de los efectos cardioprotectores de la molécula de HDL, debido –no sólo- a su influencia en el transporte reverso de colesterol, sino también a otros efectos relacionados con la antioxidación, la estabilización endotelial y su efecto antiinflamatorio y antitrombótico.

Las hipertrigliceridemias constituyen un heterogéneo grupo de trastornos metabólicos con distinta etiopatogenia y fisiopatología, y por ello, con distinta expresividad clínica y aterogenicidad. La mayor parte de las hipertrigliceridemias son secundarias a otros procesos y, como ya se ha señalado, van frecuentemente –pero no siempre- asociadas al descenso de HDL debido a cambios enzimáticos en proteínas transferidoras de ésteres de colesterol. Además, también con mucha frecuencia, las hipertrigliceridemias se presentan en el contexto de un síndrome metabólico de riesgo, asociado a otros factores de riesgo.

Para mejorar el manejo diagnóstico y eventualmente plantear una más correcta estrategia terapéutica de las hipertrigliceridemias, nos puede ayudar conocer mejor

cuales son las situaciones asociadas a la hipertrigliceridemia, sobre todo cuando se acompañan de otros factores de riesgo de origen metabólico, ya sean lipídicos como es el descenso de HDL, o sean de otro orden, como es el caso de la presencia de obesidad visceral o de un síndrome metabólico.

## **A.- Hipótesis de Trabajo**

Las hipertrigliceridemias son un grupo de trastornos metabólicos complejos, que presentan una notable variabilidad en cuanto a su etiología, mecanismos patogénicos, fisiopatología acompañante, características clínico-biológicas, y respuesta al tratamiento. Incluso, muchos de estos aspectos no son del todo conocidos en el momento actual.

Por otra parte, hasta la actualidad no se han realizado en nuestro ámbito estudios observacionales con amplios tamaños muestrales de pacientes con hipertrigliceridemia. Y, consecuentemente, tampoco disponemos de datos reales de nuestro entorno sobre las características de asociación de la hipertrigliceridemia con otros factores de riesgo de origen metabólico.

Profundizar en el conocimiento de las hipertrigliceridemias en este sentido puede facilitar una mejor comprensión del problema, y una mejor actuación clínica en estos trastornos, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Y ello puede suponer diseñar estrategias más acertadas para el manejo clínico del problema y reducir –así- el riesgo cardiovascular asociado al mismo.

## **B.- Objetivos primarios**

Nos hemos planteado los siguientes objetivos básicos:

- 1.- Conocer las características diferenciales de las hipertrigliceridemias que se acompañan de un descenso de HDL en relación con aquellas que se presentan aisladas.
- 2.- Establecer los rasgos diferenciales de los pacientes con hipertrigliceridemia cuando éste trastorno se presenta en el contexto de un síndrome metabólico de riesgo cardiovascular.

## **C.- Objetivos secundarios**

Con respecto al primer objetivo, nos planteamos adicionalmente algunos objetivos secundarios con el objeto de señalar si existen diferencias entre la población con hipertrigliceridemia y HDL bajo, con respecto a:

- Parámetros antropométricos, como expresión de anomalías metabólicas
- Parámetros analíticos
- Estilos de vida
- Comorbilidades y lesiones de órganos diana
- Accidentes cardiovasculares previos

Y en lo que respecta al segundo objetivo, nos hemos planteado de forma secundaria, conocer:

- Si existen diferencias en función de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico empleados para su detección
- Conocer el papel de un rasgo asociado a la obesidad visceral (definitoria de síndrome metabólico) como es el fenotipo de cintura hipertrigliceridémica
- Conocer la prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con hipertrigliceridemia asociada a síndrome metabólico

Si nuestros resultados fueran concluyentes estaríamos en condiciones de establecer algunas pautas que facilitaran la comprensión del problema clínico de las hipertrigliceridemias, así como señalar algunos de los posibles rasgos clínicos que definen a las hipertrigliceridemias más frecuentes. A nuestro juicio, esto podría constituir, también, la base de futuros estudios en este campo.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

Los datos incluidos en el estudio proceden del registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis a partir de los datos recogidos en las Unidades de Lípidos reconocidas oficialmente por dicha Sociedad. La red de Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, cuenta actualmente con unas 70 Unidades reconocidas y acreditadas por la propia Sociedad, bien sean como Unidades Clínicas o Unidades Clínico-Experimentales, por lo que es posible reunir una muestra significativa de pacientes con distintas dislipemias. En un principio se estimó que la participación de unas 30 Unidades, incluyendo cada una unos 25 casos, podría ser suficiente para alcanzar el tamaño muestral necesario, como más adelante se especifica.

## **A.- Tipo de estudio**

En el presente trabajo, se muestran los datos provenientes de la totalidad de casos del registro de hipertrigliceridemias, pero se incluye sólo un subestudio del registro general, diseñado específicamente para alcanzar los objetivos que previamente se han enunciado. En consecuencia el presente trabajo reúne los datos de un subestudio del registro general, subestudio que ha sido específicamente realizado y desarrollado a tal fin.

Se trata de un estudio epidemiológico, prospectivo, observacional, no controlado, multicéntrico, nacional. En su registro original incluye un seguimiento de hasta 12 meses, si bien los datos de seguimiento no se incluirán en el presente subestudio por cuanto no afectan a los objetivos del mismo.

En todo momento se han observado las normas de buena práctica clínica y se ha realizado el estudio en las condiciones habituales de la práctica clínica. Por tanto, el presente estudio no se encuentra influenciado por la variabilidad de la práctica clínica, sino por la variabilidad de los casos.

Los datos de los pacientes eran introducidos en el registro, de forma consecutiva a su asistencia sanitaria en consulta, y el proceso era realizado por el médico de la Unidad de Lípidos, empleando una aplicación informática on-line específicamente diseñada para el registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

## **B.- Criterios de Inclusión en el registro**

1. Pacientes de ambos sexos, y de cualquier edad
2. Inclusión de forma consecutiva en el registro a través de las Unidades de Lípidos
3. Estado general conservado y con capacidad para participar en la recogida de datos
4. Pacientes remitidos a las Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, para valoración y/o tratamiento de una hipertrigliceridemia, con una cifra de triglicéridos superior (o igual) a 200 mg/dL, siempre en la primera analítica realizada en el laboratorio adscrito a la Unidad de Lípidos, independientemente de los valores en el resto del perfil lipídico básico (colesterol total, cLDL y cHDL)
5. Firma del consentimiento informado por el paciente



## **C.- Criterios de Exclusión para el registro**

1. Pacientes con incapacidad de colaborar en el estudio
2. Pacientes con enfermedades graves que condicionen una corta expectativa de vida o limiten la calidad de vida
3. Pacientes que rechazan su inclusión

## **D.- Cálculo de la muestra**

Dado que el objetivo fundamental era conocer ciertas características clínico-biológicas de los pacientes incluidos en el registro de hipertrigliceridemias, se calculó la muestra necesaria. Como quiera que el objetivo principal implicaba la descripción de una serie de parámetros poblacionales, y estratificar a la población por los mismos (principalmente proporciones, que se asumían como desconocidas), la situación más desfavorable sería una proporción del 50 % en cada variable, y a partir de ahí cualquier otra permitiría un nivel mayor de precisión.

El tamaño mínimo de la muestra necesario para estimar una proporción esperada del 50 %, con un nivel de confianza del 95 % y una precisión del 4 %, es de 601 individuos. Estimando una pérdida de pacientes para algunas de las variables, o para la totalidad, de hasta un 20 %, se estimó que sería necesaria la inclusión de 750 pacientes para el estudio.

Finalmente los pacientes incluidos en el registro fueron más del doble de la muestra calculada como necesaria (1.524 pacientes procedentes de las distintas Unidades de

Lípidos) y porcentajes superiores al 90 % fueron los disponibles para el estudio de pacientes incluidos en cada uno de los objetivos fundamentales (porcentaje de pacientes que reunían todos y cada uno de los requisitos clínicos o analíticos para su evaluación). En consecuencia se dispuso de una población efectiva para el análisis próxima a los 1400 pacientes: 1394 para el análisis de la asociación hipertrigliceridemia-HDL bajo, y 1369 para el de la asociación a síndrome metabólico.

## **E.- Grupos de variables incluidas en el registro**

Para dar respuesta a los objetivos planteados en el presente estudio, se han tenido en consideración aquellas variables que eran necesarias, dentro de los siguientes grupos de variables que constituían el total de los datos incluidos en el registro general:

- Datos generales del caso:
  1. Datos sociodemográficos
  2. Datos clínicos procedentes de la anamnesis y de la exploración clínica
  3. Antecedentes personales y familiares
  4. Hábitos de vida
  5. Antecedentes de dislipemia personal o familiar
  6. Diagnóstico de la hipertrigliceridemia y tipo de la misma
  7. Tratamiento previos en el ámbito cardiovascular o modificadores del perfil lipídico

- Perfil de riesgo:
  1. Parámetros antropométricos tomados en la primera consulta
  2. Factores de riesgo metabólicos registrados en la historia clínica
  3. Lesión en órganos diana
  4. Eventos clínicos (accidentes cardiovasculares en territorio coronario, cerebrovascular, o arterial periférico)
  5. Datos analíticos
- Síndrome metabólico
  1. Según criterios NCEP- ATPIII actualizados
  2. Según criterios IDF
  3. Pacientes con HDL bajo
  4. Pacientes con fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica
  5. Antecedentes de Enfermedad cardiovascular: coronaria, cerebrovascular, arterial periférica

Los datos clínicos de los pacientes registrados procedían de las historias clínicas empleadas por los facultativos que registraban e incluían a tales pacientes.

Los datos analíticos de los pacientes registrados procedían de las determinaciones realizadas de manera estandarizada en los laboratorios de referencia de cada Unidad de Lípidos, coincidente con el laboratorio de la institución hospitalaria donde radica la Unidad.

Tales datos analíticos incluían:

- Perfil bioquímico básico, hepático y renal.
- Perfil lipídico completo incluyendo
  1. Colesterol total
  2. Colesterol-LDL (calculado por la fórmula de Friedewald siempre y cuando la cifra de triglicéridos fuera inferior a 400 mg/dl).
  3. Colesterol-HDL
  4. Triglicéridos

***Criterios empleados:***

Para el diagnóstico de HDL bajo se ha empleado el siguiente criterio:

- 40 mg/dL en hombres
- 50 mg/dL en la mujeres)

Para el diagnóstico de SM según ATPIII se han empleado los criterios armonizados recientemente:

Al menos tres de los 5 criterios siguientes:

- Perímetro abdominal  $\geq 102$  cm (varones) o  $\geq 88$  cm (mujeres)
- Elevación de la glucemia en ayunas ( $>100$  mg/dl) o diabetes establecida, o hiperglucemia bajo tratamiento
- Elevación de la presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o diastólica  $\geq 85$  mmHg, o hipertensión arterial bajo tratamiento farmacológico

- Valores de cHDL < 40 mg/dl ( <1,03 mmol/L) (varones) o < 50 mg/dl (1,29 mmol/L) (mujeres)
- Cifra de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl ( $\geq 1,07$  mmol/L), o hipertrigliceridemia bajo tratamiento

Para el diagnóstico de SM según IDF se han empleado los siguientes criterios:

- Obesidad central, definida por perímetro abdominal (circunferencia de la cintura)  $\geq 94$  cm en hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres,
- Además, dos ó más de los siguientes criterios:
  - Elevación de la presión arterial (sistólica  $\geq 130$  mmHg o diastólica  $\geq 85$  mmHg; o tratamiento para esta condición
  - Hipertrigliceridemia, con cifra de triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL, o tratamiento específico de esta alteración
  - Niveles bajos de cHDL: < 40 mg/dL (1,03 mmol/L) (hombres) ó < 50 mg/dL (1,29 mmol/L) (mujeres), o tratamiento específico de esta condición
  - Glucemia alta en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o diabetes mellitus tipo 2 ya diagnosticada.

Para el criterio de fenotipo con cintura hipertrigliceridémica se han empleado los siguientes criterios:

- Cifra de triglicéridos igual o superior a 150 mg/dL
- Perímetro de la cintura según lo establecido en los criterios para síndrome metabólico (ATPIII e IDF, en cada caso)

## **F.- Procedimientos estadísticos**

Para el conjunto del total de la muestra en estudio se realizaron pruebas de estadística descriptiva: las variables con distribución continua se resumieron mediante las medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar, mediana y amplitud).

Para las distribuciones de variables cualitativas se emplean las tablas de frecuencia, con estimación de proporciones en todos los casos.

Las comparaciones entre los subgrupos en el análisis se llevaron a cabo del siguiente modo:

- Las variables cualitativas se analizaron mediante métodos de tabla de contingencias y aplicación de pruebas de chi-cuadrado.
- Las variables cuantitativas se analizaron mediante pruebas paramétricas o pruebas no paramétricas según la naturaleza de las variables. Cuando las variables eran continuas y cumplían las condiciones de aplicación de las pruebas paramétricas (normalidad y homogeneidad de varianzas) se utilizaron pruebas de comparación de medias t de Student o análisis de la varianza

La explotación de los datos se llevó a cabo de manera específica e independiente para el subestudio que se presenta, al objeto de realizar el tratamiento adecuado que permitiera dar respuestas a los objetivos planteados, en cada uno de los dos apartados principales.

El tratamiento estadístico de los datos se ha efectuado con el soporte del paquete SPSS versión 15.0 y con el programa SAS versión 9.1.3, según las fases del estudio.

En todos los casos se ha considerado un nivel de significación estadística en el caso de  $p$  menor de 0,05 cuando menos.

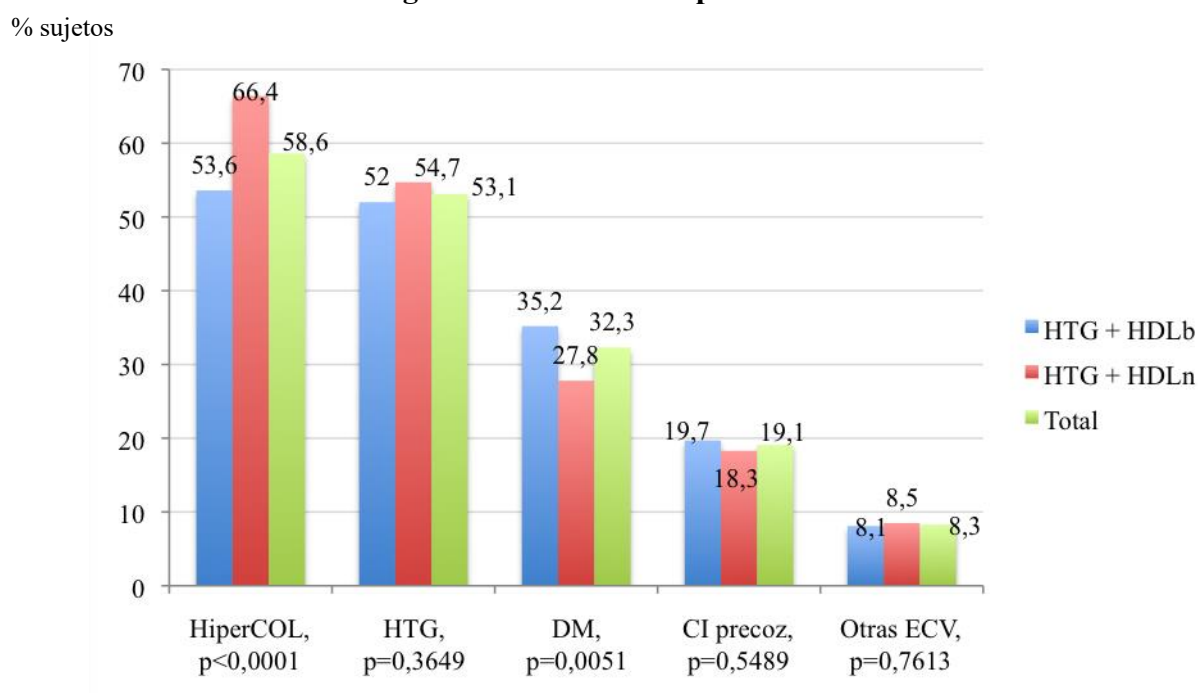
## **V.- RESULTADOS**



Se expondrán, a continuación y de forma secuencial, los resultados agrupados en los dos grandes apartados del trabajo: en primer lugar, a la asociación de hipertrigliceridemia con descenso de HDL; y en segundo lugar, los resultados relativos a la hipertrigliceridemia en el contexto del síndrome metabólico, y más concretamente –en un apartado final- los hallazgos sobre los rasgos clínicos del fenotipo de cintura hipertrigliceridémica.

## A. Asociación de Hipertrigliceridemia (HTG) y HDL bajo (HDLb) (Síndrome HTG + HDLb)

**Figura 1. Antecedentes personales**

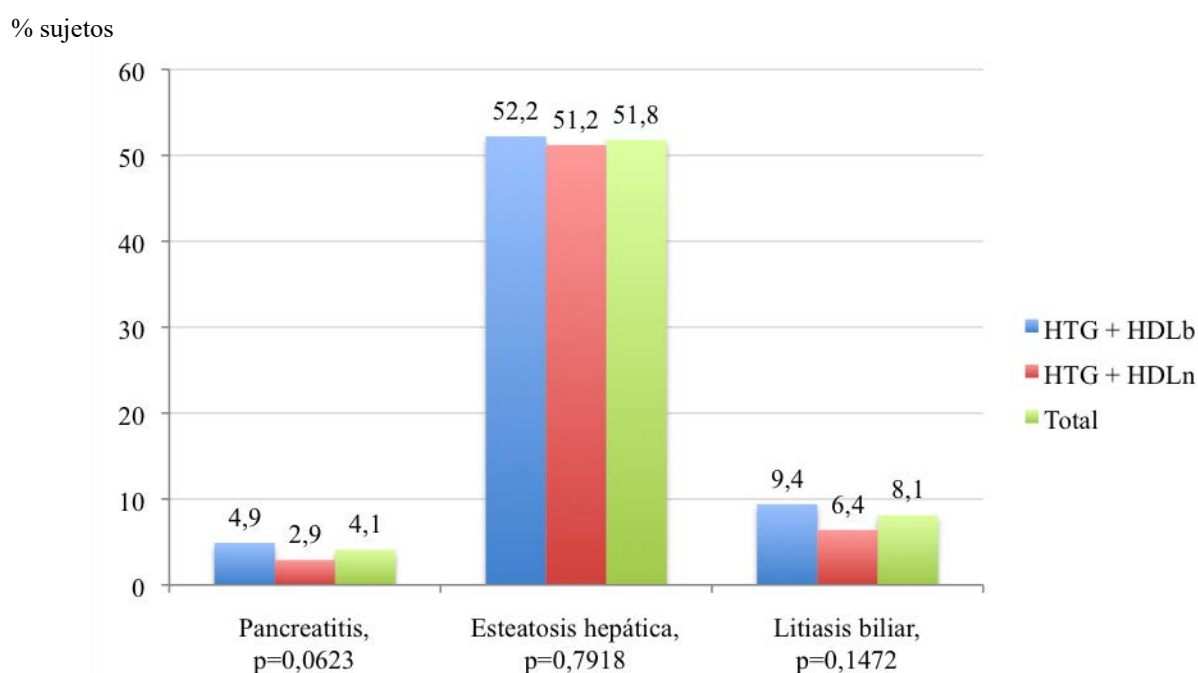


HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; HiperCOL: Hipercolesterolemia; DM: Diabetes Mellitus; CI: Cardiopatía Isquémica; ECV: Enfermedades Cardiovasculares

En la Figura 1 se resumen los antecedentes familiares de los pacientes. Destaca que en los pacientes con la asociación HTG + HDLb el porcentaje de antecedentes de

hipercolesterolemia es menor (seguramente por la mayor existencia de dislipemias mixtas familiares en el grupo con HDL normal), siendo significativamente mayor el porcentaje de antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de HTG + HDLb (de forma plausible, como expresión de mayor carga de esta enfermedad en este grupo). No existen diferencias en los antecedentes familiares de síndromes clínicos de origen cardiovascular, aunque la cardiopatía isquémica es muy frecuente (cerca del 20 %). También se señala el bajo porcentaje de hipertrigliceridemias diagnosticadas previamente en la familia, lo que aboga por el hecho de que sigue siendo un proceso infradiagnosticado.

**Figura 2. Antecedentes personales. Lesiones de órganos diana**

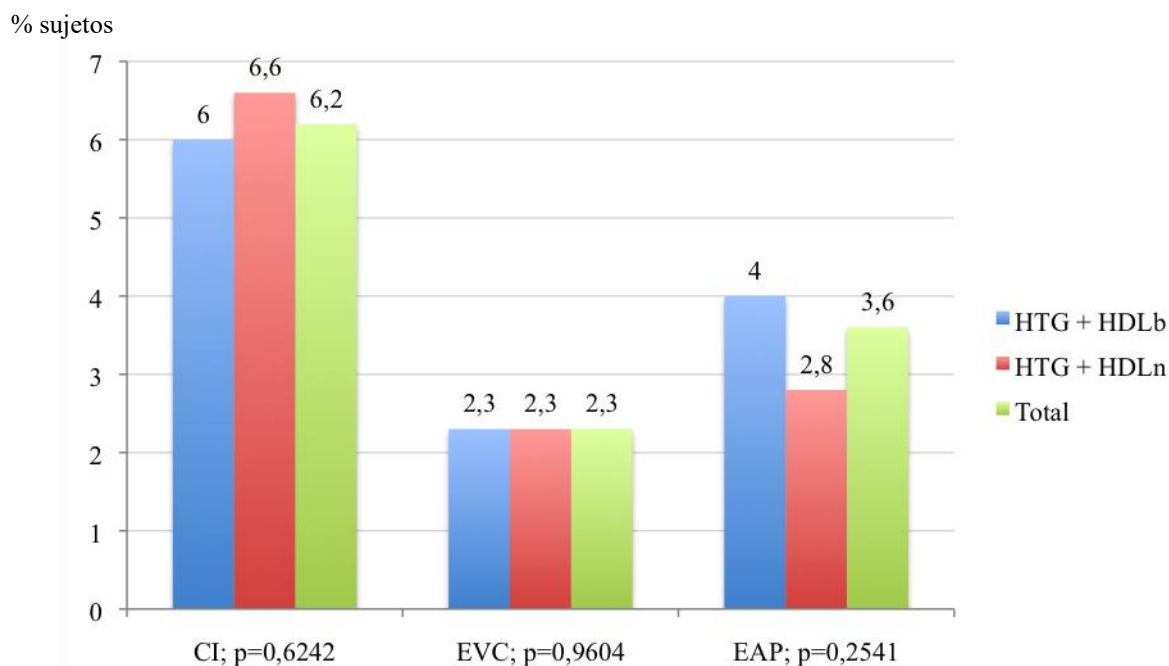


HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales

En la Figura 2 se hace referencia a posibles lesiones en órganos diana (otros que el aparato cardiovascular) como consecuencia de la existencia de una hipertrigliceridemia. Los datos se refieren a la población estudiada. Como se puede

comprobar, no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos comparados. Es de destacar el elevado porcentaje de esteatosis hepática no alcohólica que se encuentra en ambos grupos de población, y que supera al 50 %.

**Figura 3. Antecedentes personales. Accidentes vasculares.**

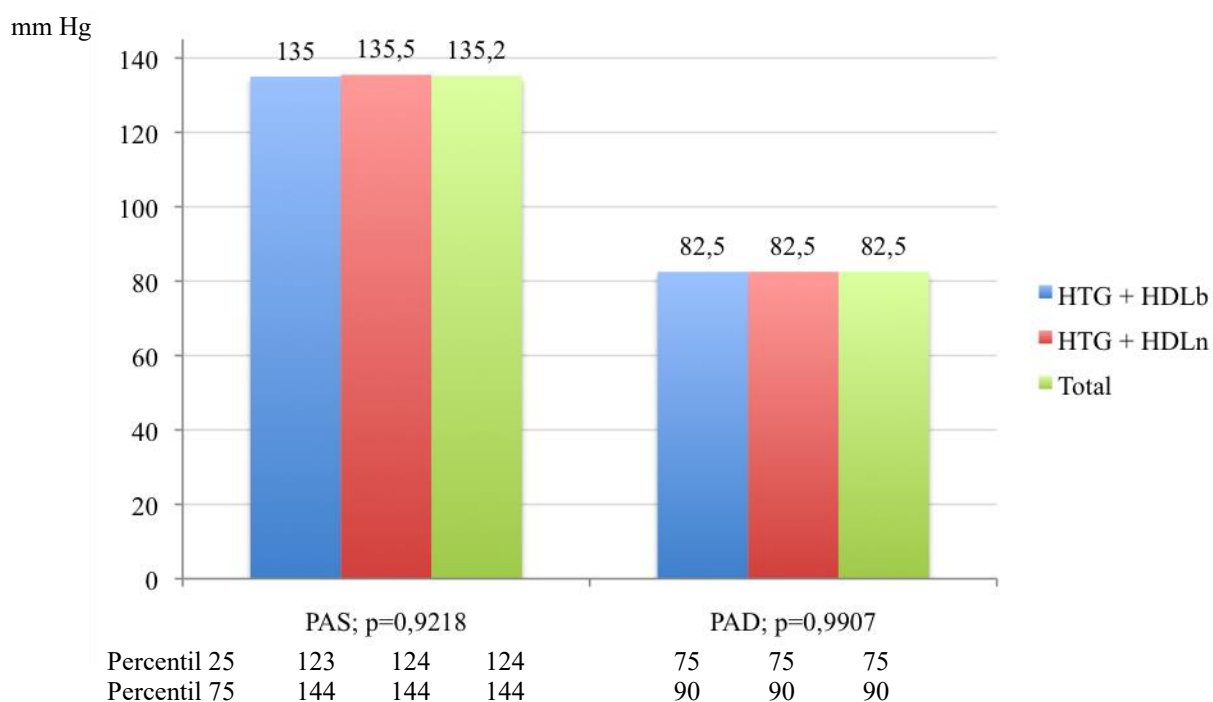


HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; CI: Cardiopatía Isquémica; EVC: Enfermedad Vascular Central; EAP: Enfermedad Arterial Periférica

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en lo relativo a la prevalencia de enfermedad cardiovascular en ninguna de las localizaciones valoradas de las poblaciones estudiadas, siendo la cardiopatía isquémica la más prevalente con un porcentaje superior al 6 % de los afectados (Figura 3).

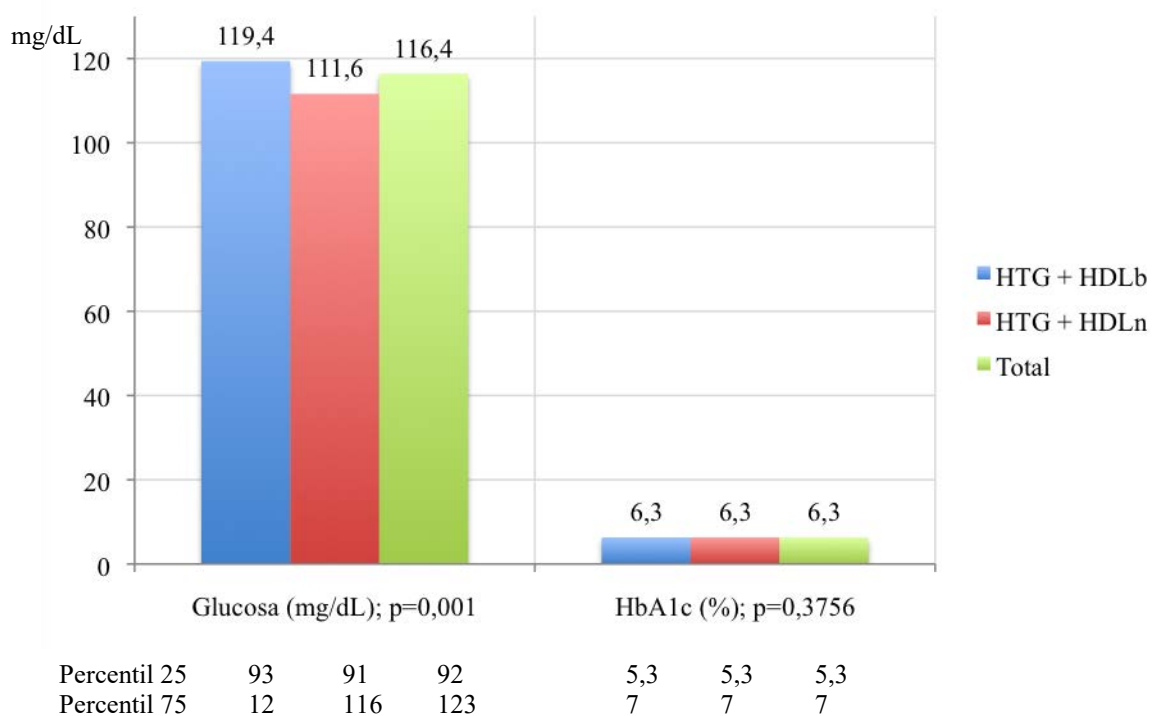
A continuación, en la Figura 4 se muestran las diferencias (no significativas) en la prevalencia de hipertensión arterial de las poblaciones estudiadas, con porcentajes muy similares, tanto para la presión arterial sistólica como para la diastólica.

**Figura 4. Presión arterial en relación con la presencia de Síndrome HTG + HDLb**



HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; mm Hg: Milímetros de Mercurio; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica

**Figura 5. Glucosa y HbA1c en relación con la presencia de Síndrome HTG+HDLb**



HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; HbA1c: Hemoglobina glicosilada

Sin embargo, en lo relativo al metabolismo hidrocarbonado, la cifra de glucemia basal (en ayunas) fue significativamente superior y diferente en la población con HTG + HDLb; si bien no existían diferencias en el valor de hemoglobina glicosilada (Figura 5).

**Tabla 1. Factores de riesgo y perfil lipídico asociados a HTG con HDLb ó HDLn**

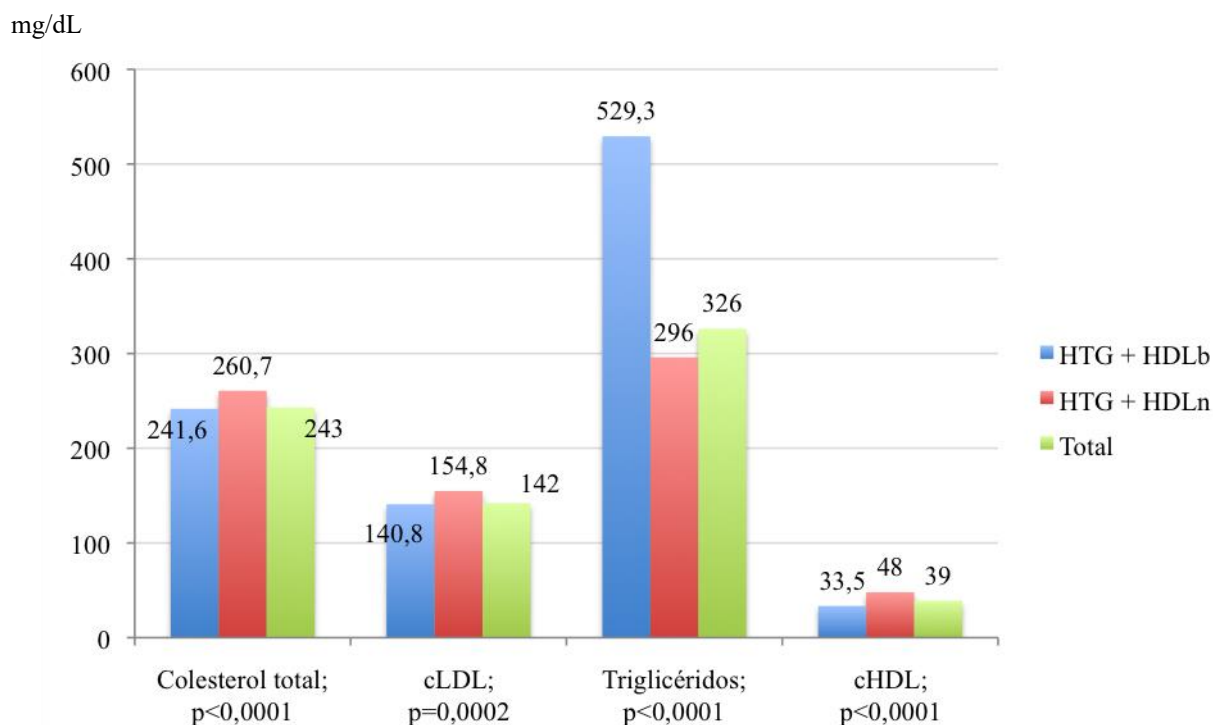
PARÁMETRO	TOTAL	HTG + HDLb	HTG + HDLn	p
PAS (mmHg)	135,2	135,0	135,5	0,92
PAD (mmHg)	82,5	82,5	82,5	0,99
Glucemia (mg/dL)	116,2	119,4	111,6	0,001
HbA1c (%)	6,3	6,3	6,3	0,37
Colesterol total (mg/dL)	243,0	241,6	160,7	<0,0001
cLDL (mg/dL)	142,0	140,8	154,8	0,0002
cHDL (mg/dL)	39,0	33,5	48,0	<0,0001
Triglicéridos (mg/dL)	326,0	529,3	296,0	<0,0001

HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; PAS: Presión Arterial Sistólica; Mm Hg: Milímetros de Mercurio; PAD: Presión Arterial Diastólica; HbA1c: Hemoglobina glicosilada; cLDL: Fracción de colesterol de baja densidad; cHDL: Fracción de colesterol de alta densidad.

En lo relativo al perfil lipídico de los grupos estudiados, la Tabla 1 recoge las cifras medias de los diferentes parámetros con las diferencias estadísticamente significativas. Tales diferencias se encontraron en la glucemia basal (más elevada), colesterol total (significativamente más bajo), cLDL (más bajo), cHDL (lógicamente más bajo) y trigliceridemia (más elevada).

La Figura 6 muestra gráficamente los resultados más sobresalientes del perfil lipídico, con las diferencias antes señaladas.

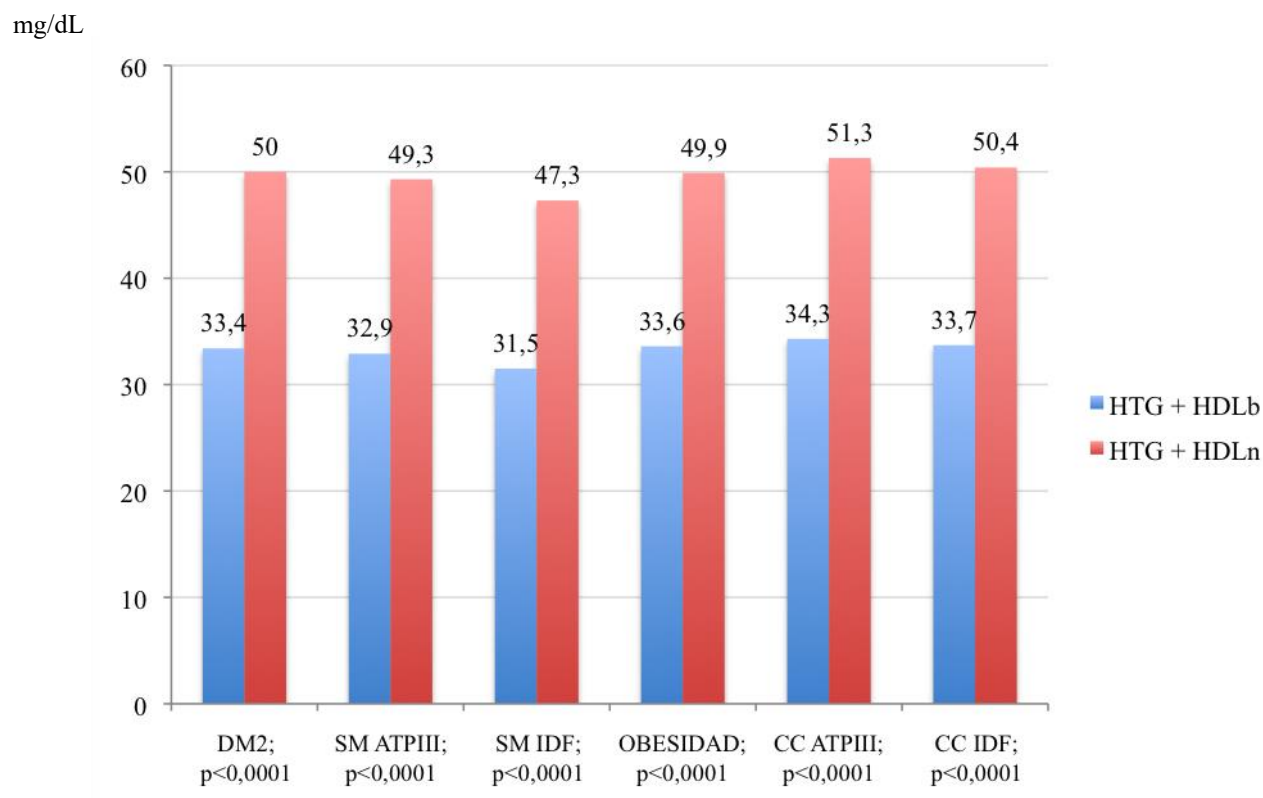
**Figura 6. Perfil lipídico en relación con la presencia de Síndrome HTG + HDLb**



HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; cLDL: Colesterol LDL; cHDL: Colesterol HDL

Sobre este hecho, comprobamos en la Figura 7 el descenso significativo de las cifras de HDL en los individuos en los que se encontraban asociados la hipertrigliceridemia cuando los datos clínicos señalaban que se trataban de enfermos con síndrome metabólico (empleando criterios de ATPIII o de IDF, indistintamente), obesidad central valorada por la circunferencia de la cintura (también con criterios tanto de ATPIII como IDF) o con diabetes mellitus. En todos los casos, las cifras de HDL fueron significativamente muy inferiores y su asociación resultó altamente significativa.

**Figura 7. Cifras de cHDL en los individuos con Síndrome HTG + HDLb y patología metabólica asociada**



HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales HDL-C: Colesterol HDL; DM2: Diabetes Mellitus tipo II; SM: Síndrome Metabólico; CC: Circunferencia de la cintura con criterios de obesidad abdominal

En relación con el hallazgo anterior, en la Tabla 2 se muestran los diagnósticos finales de los individuos con hipertrigliceridemia. Como hallazgo destacable merece la pena mencionar dentro de los individuos con HTG + HDL que el porcentaje de pacientes con hiperlipemia familiar combinada es menor, y que el porcentaje de pacientes con obesidad es mayor (IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>) con respecto a aquellos con HDL normal.

**Tabla 2. Tipos de HTGs asociadas al Síndrome HTG + HDLb**

Tipo	HTG + HDLb		HTG + HDLn		Total pacientes		p
	N	%	N	%	N	%	
<b>HTG Primaria</b>	461	58,8	264	53,1	725	56,6	0,0456
<b>Hiperl.Familiar Combinada</b>	208	44,3	166	60,8	374	50,3	<0,0001
<b>Disβlipoproteinemia</b>	9	1,9	4	1,5	13	1,7	
<b>HTG familiar</b>	107	22,8	29	10,6	136	18,3	
<b>HTG esporádica</b>	123	26,2	57	20,9	180	24,2	
<b>Sd. Hiperquilomicronemia</b>	7	1,5	3	1,1	10	1,3	
<b>Indeterminada</b>	16	3,4	14	5,1	30	4,0	
<b>HTG Secundaria</b>	376	48,0	257	51,7	633	49,4	0,1907
<b>Obesidad</b>	167	21,3	72	14,5	239	18,7	0,0023
<b>Hipotiroidismo</b>	261	33,3	148	29,8	409	31,9	0,1889
<b>Diabetes Mellitus</b>	22	2,8	14	2,8	36	2,8	0,9909
<b>Fármacos</b>	18	5,1	9	3,9	27	4,7	0,4916
<b>Otros</b>	16	2,0	14	2,8	30	2,3	0,3708

HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales

Podemos comprobar en la Tabla 3 cómo existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros antropométricos de los pacientes con HTG + HDLb, fundamentalmente en los hombres, no siendo así en las mujeres. Esta diferencia en el sexo masculino hace que dentro del propio conjunto también existan diferencias estadísticamente significativas. Tales diferencias se refieren tanto al peso, al IMC y al perímetro de la cintura; todos ellos más elevados en los individuos con la asociación dislipémica estudiada. En las mujeres, si bien mostraban cifras más elevadas en general, las diferencias no alcanzaron la significación estadística.



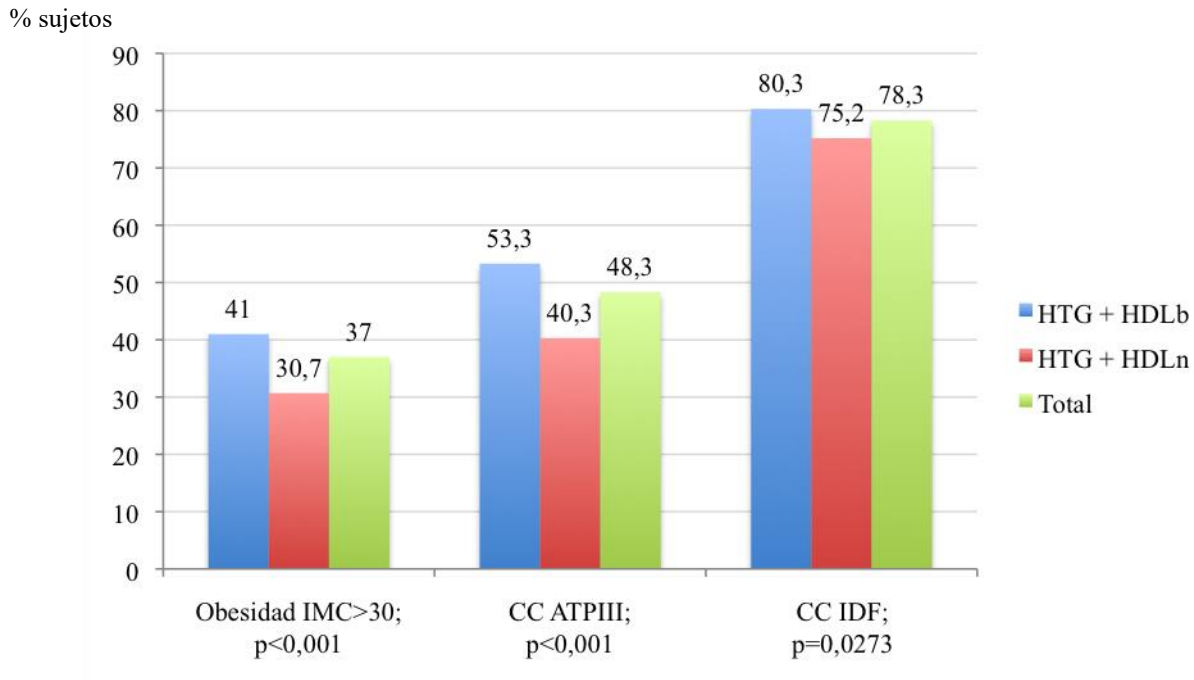
**Tabla 3. Parámetros antropométricos asociados al Síndrome HTG + HDLb**

	<b>TOTAL</b>	<b>HTG + HDLb</b>	<b>HTG + HDL<sub>n</sub></b>	<b>p</b>
<b>Global (1349)</b>				
<b>Peso (Kg)</b>	82,4 $\pm$ 14,2 (1346)	83,2 $\pm$ 15 (820)	81,1 $\pm$ 13 (526)	0,0222
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,2 $\pm$ 4,2 (1342)	29,7 $\pm$ 4,4 (817)	28,5 $\pm$ 3,8 (525)	<0,0001
<b>Perímetro abd (cm)</b>	99,6 $\pm$ 11,3 (1325)	100,2 $\pm$ 11,7 (806)	98,6 $\pm$ 10,6 (519)	0,008
<b>Hombres (1001)</b>				
<b>Peso (Kg)</b>	85,8 $\pm$ 13,3 (998)	87,5 $\pm$ 13,7 (574)	83,6 $\pm$ 12,2 (424)	<0,0001
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,2 $\pm$ 4 (996)	29,7 $\pm$ 4,2 (573)	28,5 $\pm$ 3,7 (423)	<0,0001
<b>Perímetro abd (cm)</b>	101,1 $\pm$ 10,8 (981)	102 $\pm$ 11,4 (564)	99,8 $\pm$ 9,9 (417)	0,0008
<b>Mujeres (348)</b>				
<b>Peso (Kg)</b>	72,5 $\pm$ 12,3 (348)	73,2 $\pm$ 12,8 (246)	70,9 $\pm$ 10,8 (102)	0,2214
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,4 $\pm$ 4,6 (346)	29,6 $\pm$ 4,8 (244)	28,7 $\pm$ 4,1 (102)	0,1437
<b>Perímetro abd (cm)</b>	95,4 $\pm$ 11,6 (344)	96,1 $\pm$ 11,4 (242)	93,7 $\pm$ 12 (102)	0,1242

HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDL<sub>n</sub>: niveles de colesterol HDL normales; IMC: Índice de Masa Corporal

A continuación, destacamos las diferentes asociaciones de parámetros antropométricos en los individuos con HTG + HDLb en la Figura 8. Comprobamos que el porcentaje de individuos con obesidad (IMC>30 Kg/m<sup>2</sup>) u obesidad visceral (según criterios de ATPIII e IDF) es significativamente superior en el grupo en los que se encuentra presente la asociación dislipémica estudiada. La obesidad visceral ha sido valorada mediante el perímetro de la cintura y las marcadas diferencias encontradas entre los grupos ATPIII e IDF son atribuibles a la variabilidad de criterios que incluyen cada uno de ellos.

**Figura 8. Asociaciones antropométricas del Síndrome HTG + HDLb**

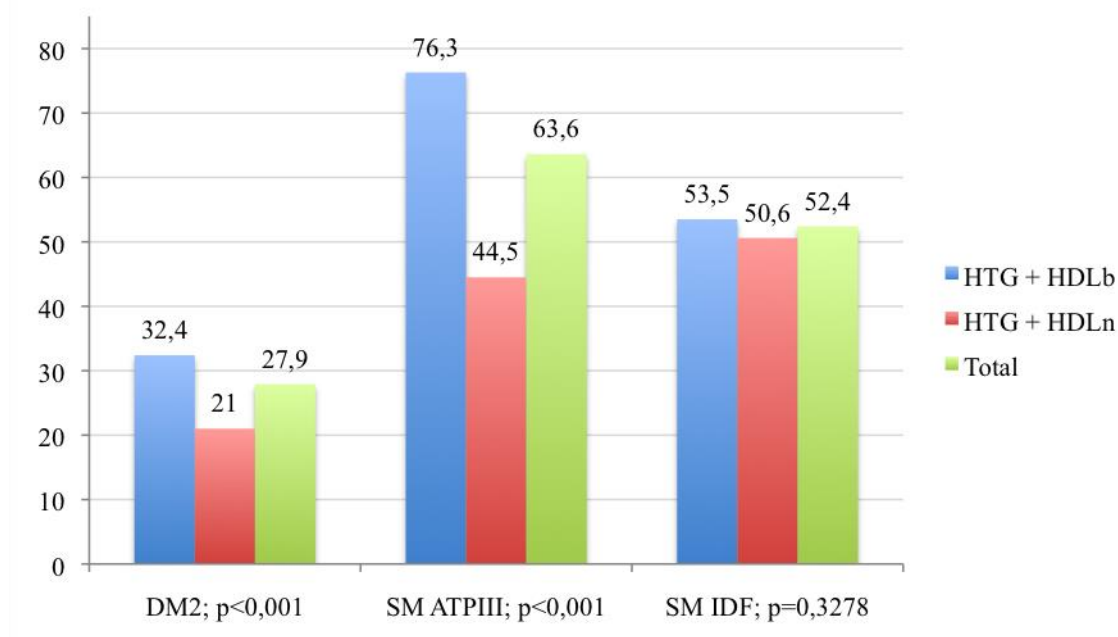


HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; IMC: Índice de Masa Corporal; CC: Circunferencia de la cintura con criterios de obesidad abdominal

Del mismo modo, en la Figura 9 se demuestra que el diagnóstico de síndrome metabólico en los sujetos con HTG + HDLb fue significativamente más frecuente. Más del 75 % de los sujetos tenían síndrome metabólico siguiendo los criterios de ATP III ( $p < 0,001$ ) y más del 50 % siguiendo los criterios de IDF (0,3278). Además, el porcentaje de diabéticos llegaba casi a un tercio de la población con HTG + HDLb. Sin embargo, en la población hipertrigliceridémica con HDL normal, los porcentajes eran algo más de la mitad de los anteriores, comprobando así cómo los factores metabólicos son los que se asocian a la aparición de la dislipemia de triglicéridos y de HDL.

**Figura 9. Asociaciones clínicas metabólicas del Síndrome HTG + HDLb**

% sujetos



HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; SM: Síndrome Metabólico

Los hábitos de vida se reflejan en la Tabla 4 mostrando una relación estadísticamente significativa a la asociación HTG + HDLb en un menor ejercicio, una proporción menor de fumadores y un consumo de limitada cuantía de alcohol

**Tabla 4. Asociación del estilo de vida al Síndrome HTG + HDLb**

	HTG + HDLb	HTG + HDLn	TOTAL	p
<b>DIETA (escala 0-14)</b>	7,4 (819)	7,4 (526)	7,4 (1345)	0,9950
<b>EJERCICIO (escala 0-8)</b>	3 (803)	3,2 (519)	3,1 (1322)	0,002
<b>EJERCICIO EN EL TRABAJO (escala 1-4)</b>	1,5 (803)	1,5 (519)	1,5 (1322)	0,7833
<b>EJERCICIO FUERA DEL TRABAJO (escala 1-4)</b>	1,6 (803)	1,7 (519)	1,6 (1322)	0,0001
<b>CONSUMO DE TABACO (%)</b>	39,3	54,7	45,4	<0,0001
<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>				
- %	39,4	30,4	35,9	0,0008
- gr./semana	139,2	158,1	148,1	0,0081

HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales

Con respecto a los tratamientos farmacológicos activos de los pacientes, en esta Tabla 5 se detallan los distintos grupos farmacológicos excluyendo los fármacos hipolipemiantes. Aquí subrayamos que el porcentaje de pacientes que siguen algún tratamiento en el ámbito cardiovascular es significativamente superior en los individuos con HTG + HDLb, porcentaje que llega alcanzar al 50 %. Fundamentalmente, las diferencias se centran en los antidiabéticos orales, los diuréticos y los  $\beta$ -bloqueantes; muy probablemente por la necesidad de pautas terapéuticas de diabetes y/o hipertensión arterial en este grupo de sujetos.

**Tabla 5. Tratamientos cardiovasculares (excluidos hipolipemiantes)**

	<b>HTG + HDLb</b>	<b>HTG + HDLn</b>	<b>TOTAL</b>	<b>p</b>
<b>Valorables</b>	795	505	1300	
<b>Con tratamiento</b>	50,8 %	39,6 %	46,5 %	0,0001
Bloqueo SRAA (274)	22,3 %	19,2 %	21,1 %	0,1879
ADO (209)	19,1 %	11,3 %	16,1 %	0,0002
Antiagregante (178)	14,8 %	11,9 %	13,7 %	0,13
Diurético (163)	14,2 %	9,9 %	12,5 %	0,0221
$\beta$ -bloqueante (135)	12,5 %	7,1 %	10,4 %	0,0022
CAA (88)	7,4 %	5,7 %	6,8 %	0,2402
Insulina (63)	5,0 %	4,6 %	4,8 %	0,6963
Estrógenos (9)	0,9 %	0,4 %	0,7 %	0,3045
Esteroides (9)	0,9 %	0,4 %	0,7 %	0,3045
Tamoxifeno (5)	0,3 %	0,6 %	0,4 %	0,3309
Interferón (3)	0,0 %	0,6 %	0,2 %	0,0296
Retinoides (1)	0,0 %	0,2 %	0,1 %	0,2094
Otros (192)	17,2 %	10,9 %	14,8 %	0,0017

HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; ADO: Antidiabéticos Orales; CAA:

**Tabla 6. Tratamientos hipolipemiantes. Porcentaje de pacientes en los distintos grupos de HTG con HDLb ó HDLn**

TRATAMIENTO	TOTAL %	HTG + HDLb %	HTG + HDLn %	p
<b>Monoterapia</b>				
Cualquiera	72,3	73,7	70,0	0,15
Estatinas	46,1	43,2	50,7	0,0082
Fibratos	37,0	40,2	32,1	0,0035
Omega-3	13,8	14,6	12,6	0,31
Ezetimiba	5,1	5,2	5,1	0,97
Resinas	0,8	0,8	0,8	0,94
Otros	1,7	2,0	1,2	0,25
<b>Terapia combinada</b>				
Cualquiera	23,1	22,8	23,7	0,71
Estatina + Fibrato	11,5	11,1	12,2	0,52
Estatina + Omega-3	4,7	4,8	4,5	0,83
Fibrato + Omega-3	2,2	2,6	1,4	0,12
Estatina + Ezetimiba	2,2	1,6	3,0	0,109
Estatina + Fibrato + Omega-3	2,6	2,6	2,6	0,92

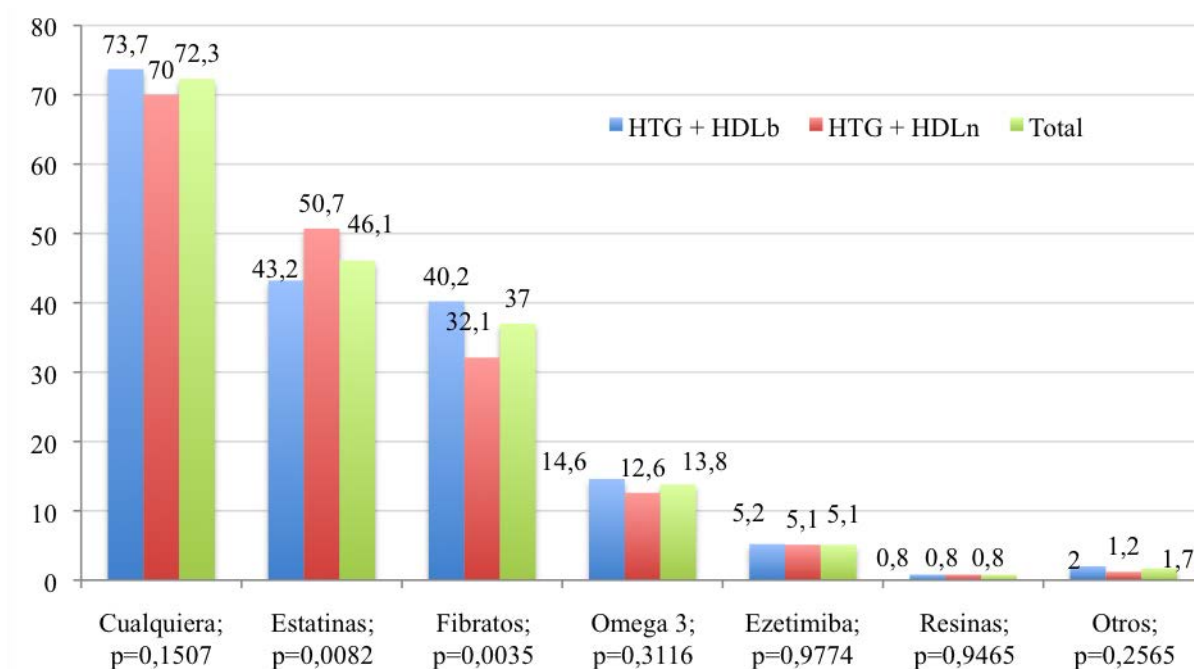
HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales

Con respecto a los distintos grupos farmacológicos de hipolipemiantes correspondientes a cada uno de los grupos estudiados en el momento del estudio se muestra en la Tabla 6, de forma significativa y lógica, que la población con HTG + HDLb recibe en menos proporción estatinas (fármacos hipocolesterolemiantes natos) y en mayor proporción fibratos (fármacos selectivamente hipotrigliceridemiantes). En lo relativo a posibles terapias combinadas, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Las Figuras 10 y 11 muestran de forma gráfica estas proporciones terapéuticas. Cerca de las  $\frac{3}{4}$  partes de los individuos se encuentran sometidos a tratamiento hipolipemiante, de los cuáles casi un 50 % toma estatinas, y entre un 30% y un 40 % toma fibratos. Teniendo en consideración que nos encontramos ante una población con hipertrigliceridemia de base (con o sin HDL bajo asociado) no cabe pensar otra cosa, que la hipertrigliceridemia, aún así se encuentra infratratada habida cuenta de la selectividad que frente a ella tienen los fibratos. Si consideramos que el empleo de ácidos grasos omega-3 se aproxima al 15 %, éstos con capacidad hipotrigliceridemiante, este dato se corrige sólo muy parcialmente.

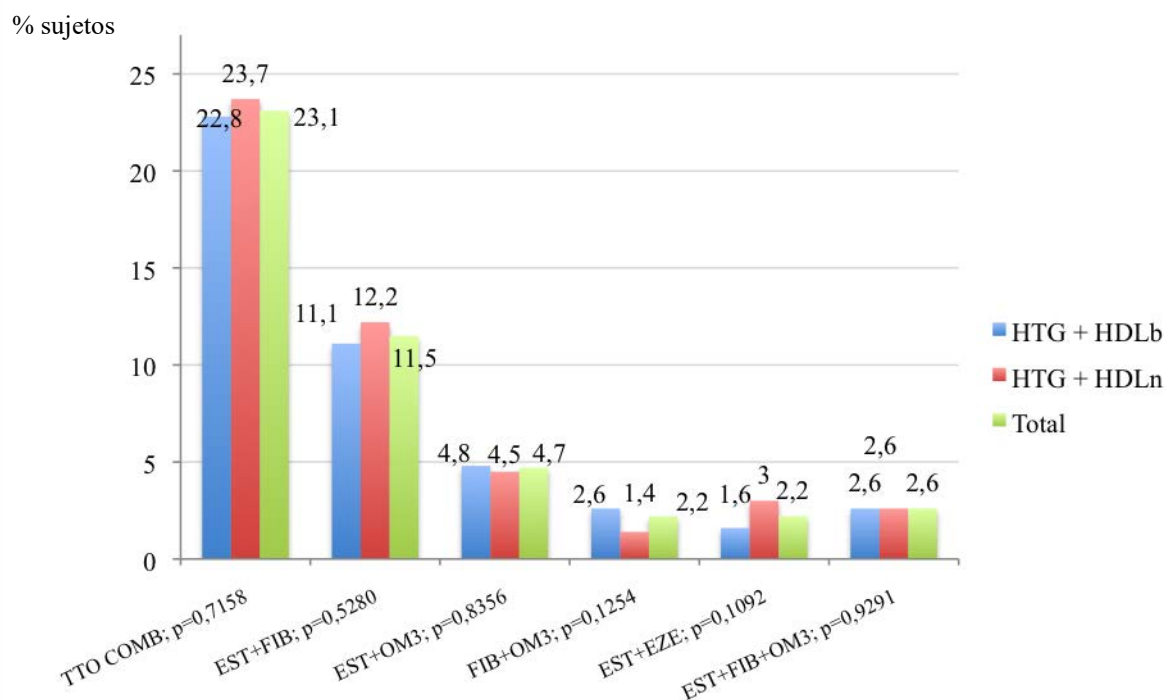
**Figura 10. Tratamientos hipolipemiantes**

% sujetos



HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales

**Figura 11. Tratamientos hipolipemiantes en combinación**



HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; HDLn: niveles de colesterol HDL normales; TTO COMB: Tratamiento combinado; EST: Estatinas; FIB: Fibratos; OM3: Omega 3; EZE: Ezetimiba

Para finalizar este apartado, se muestran en la Tabla 7 y 8 los resultados del análisis univariante y multivariante, respectivamente, que intentan dilucidar cuales son los factores relacionados en sujetos con la asociación hipertrigliceridemia y HDL bajo. Del análisis de los resultados univariante se desprende que es significativa la asociación con el género masculino, el aumento del peso corporal, el aumento del Índice de Masa Corporal (IMC), el tabaquismo, y la diabetes mellitus. Por el contrario están menos relacionados, de forma significativa, el consumo de alcohol y la realización de ejercicio; factores relacionados con el estilo de vida y que -como bien se conoce- son capaces por sí mismos de elevar el cHDL.

**Tabla 7. Factores asociados al Síndrome HTG + HDLb (análisis univariante)**

VARIABLE	OR (IC 95 %)	p
Sexo (H vs M)	0,56 (0,43-0,72)	<0,0001
Edad	0,99 (0,99-1,00)	0,2419
IMC	1,07 (1,04-1,10)	<0,0001
Peso	1,01 (1,00-1,02)	0,0104
Antecedentes familiares	1,05 (0,80-1,38)	0,7371
Accidentes CV previos	1,10 (0,76-1,58)	0,6091
Hábito tabáquico	1,49 (1,18-1,88)	0,0009
Diabetes Mellitus	1,80 (1,39-2,32)	<0,0001
Consumo de alcohol	0,54 (0,43-0,67)	<0,0001
Dieta (alta puntuación)	0,91 (0,73-1,13)	0,3974
Ejercicio en el trabajo	0,76 (0,82-1,11)	0,5151
Ejercicio fuera del trabajo	0,76 (0,66-0,87)	0,0001
Tratamiento hipolipemiente previo	1,20 (0,94-1,53)	0,1509

HTG: Hipertrigliceridemia; HDLb: niveles de colesterol HDL bajos; H: Hombre; M: Mujer; IMC: Índice de masa corporal; CV: Cardiovasculares

El análisis multivariante de la tabla 8 pone en evidencia que los factores asociados al síndrome de hipertrigliceridemia con HDL bajo son: el género masculino, la edad (más joven), el IMC, la presencia de diabetes mellitus, y los hábitos de vida: asociado el tabaquismo y menos frecuente con el consumo de alcohol y con el ejercicio físico.

**Tabla 8. Factores asociados a HTG + HDLb (análisis multivariante)**

VARIABLE	OR (IC 95 %)	p
Sexo (H vs M)	1,67 (1,24-2,25)	0,0007
Edad	0,99 (0,98-0,99)	0,0164
IMC	1,06 (1,03-1,10)	<0,0001
Hábito tabáquico	1,77 (1,37-2,29)	<0,0001
Diabetes Mellitus	1,71 (1,28-2,28)	0,0003
Consumo de alcohol	0,56 (0,44-0,72)	<0,0001
Ejercicio fuera del trabajo	0,80 (0,69-0,92)	0,0027

OR: Odds Ratio; H: Hombre; M: Mujer; IMC: Índice de Masa Corporal



## B. Síndrome Metabólico (SM) en pacientes con Hipertrigliceridemia (HTG)

Se exponen a continuación los datos procedentes del análisis, señalando en cada caso el número de pacientes válidos para cada una de las partes correspondientes que, por afectar a numerosas variables, puede que se produzca una cierta pérdida de casos en cada subanálisis.

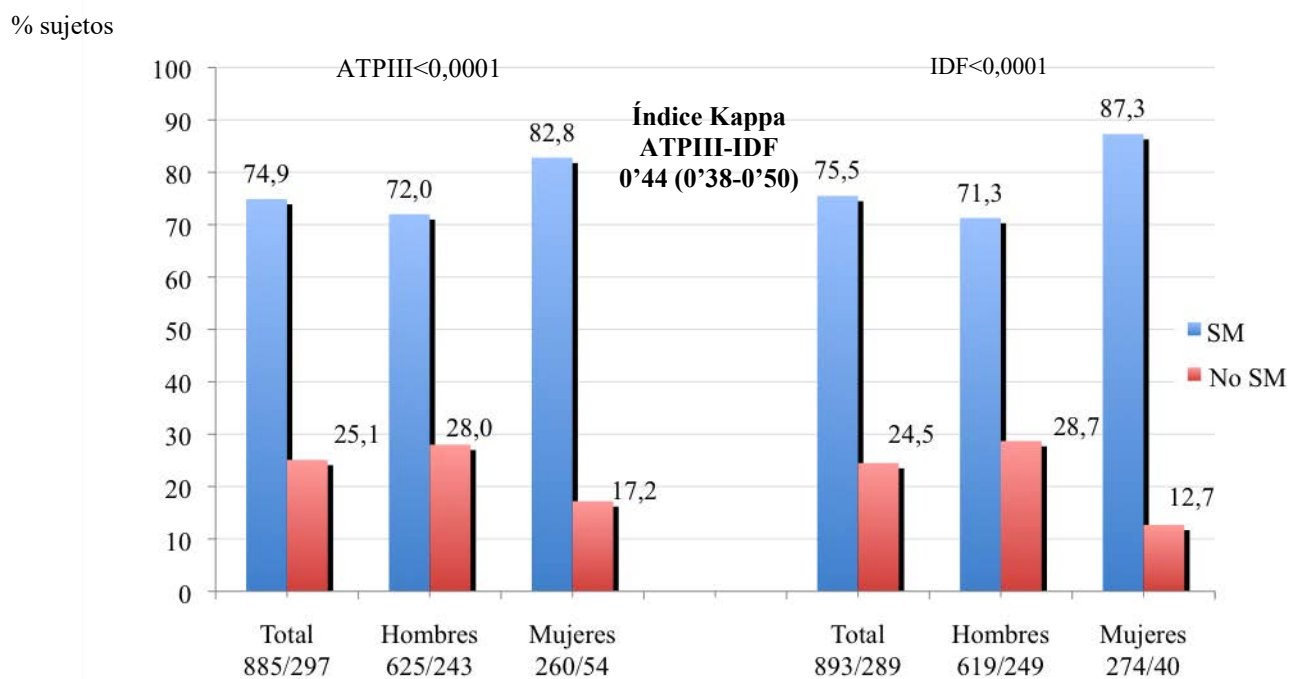
**Tabla 9. Cifra media de variables/criterios empleados para el diagnóstico de SM (grupo total y por género)**

	<b>Total</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	
	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>PC (cm)</b>	99,7 (11,5)	101,3 (11,0)	95,2 (11,6)	<0,0001
<b>PAS (mmHg)</b>	135,5 (16,6)	135,8 (15,9)	134,9 (18,3)	0,1932
<b>PAD (mmHg)</b>	82,6 (10,5)	83,4 (10,2)	80,6 (41,3)	0,0002
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	116,0 (42,2)	115,0 (42,5)	118,5 (41,3)	0,2918
<b>cHDL (mg/dL)</b>	40,7 (13,0)	38,8 (11,9)	45,8 (14,5)	<0,0001
<b>TG (mg/dL)</b>	476,3 (516,0)	506,1 (577,6)	394,1 (266,5)	0,0003

Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182). PC: Perímetro de cintura. PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. TG: Triglicéridos. <sup>a</sup> Test U Mann-Whitney.

En la Tabla 9 se exponen los resultados de las distintas variables que han sido empleadas para realizar el diagnóstico de síndrome metabólico, estratificadas por género. Se puede constatar que existen diferencias por género de tal forma que el perímetro de la cintura, la presión arterial diastólica, y la cifra de triglicéridos es superior en los hombres, y por el contrario es menor la cifra de cHDL.

**Figura 12. Prevalencia de SM según ATPIII e IDF (Test de Chi-cuadrado)**



Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182). SM: Síndrome Metabólico

En el conjunto de la población con hipertrigliceridemia, y considerando el grupo en los que se disponía de todos y cada uno de las variables para realizar este cálculo (1.182 pacientes), la prevalencia de síndrome metabólico fue llamativamente elevada (aproximadamente un 75 %). Estos datos de la Figura 12 recalcan algunas diferencias en los porcentajes dependiendo de que se aplicaran criterios diagnósticos de ATPIII o de IDF, pero el índice de concordancia fue aceptable (índice kappa: 0,44). No se han encontrado diferencias según el género, si bien en las mujeres los porcentajes relativos a la prevalencia de síndrome metabólico son siempre algo superiores.

En la Tabla 10 se muestran las diferencias entre las variables que han sido empleadas como criterios diagnósticos, según los criterios ATPIII o IDF.

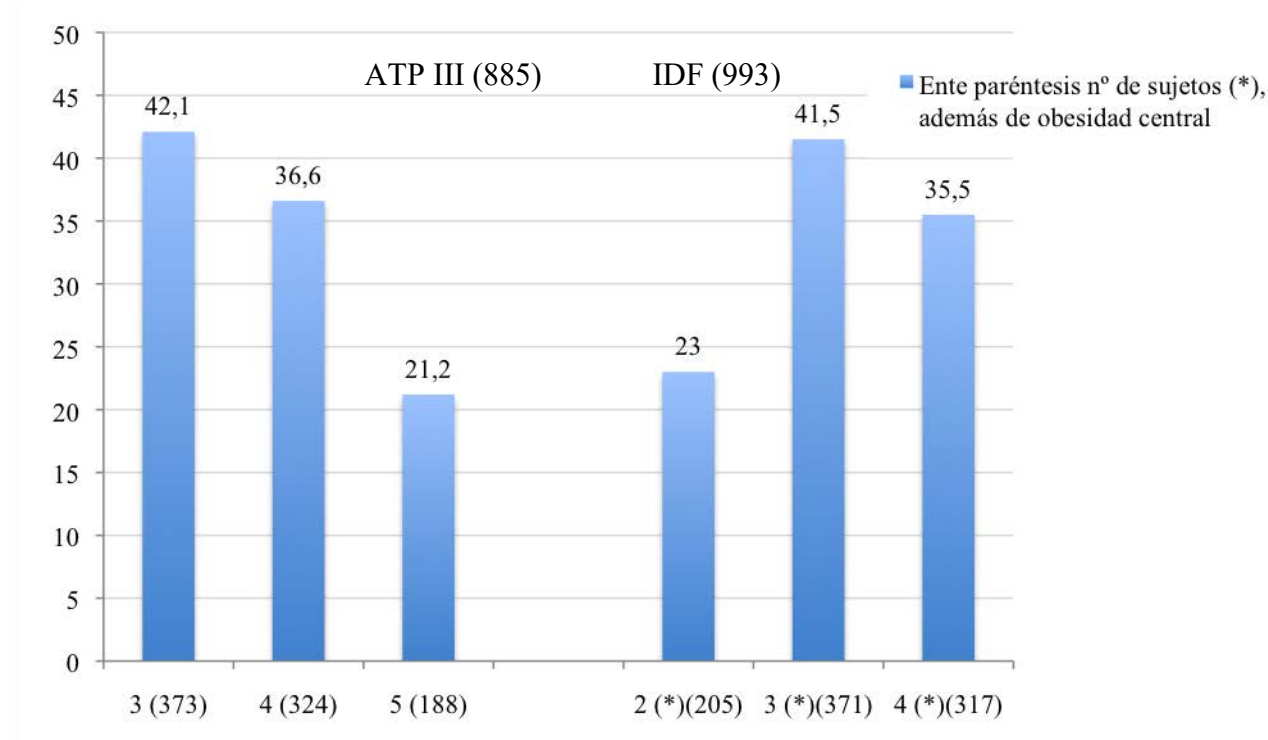
**Tabla 10. Cifra media de variables/criterios para SM por ATPIII e IDF**

	SM por ATPIII	SM por IDF
	Media (DE)	Media (DE)
PC (cm)	102,2 (11,3)	103,3 (10,0)
PAS (mmHg)	138,2 (16,1)	137,1 (16,6)
PAD (mmHg)	83,9 (10,3)	83,6 (10,6)
Glucemia (mg/dL)	123,6 (46,2)	120,0 (44,7)
cHDL (mg/dL)	38,8 (12,8)	40,0 (13,3)
TG (mg/dL)	493,7 (557,5)	478,6 (500,0)

Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182) y presentaban Síndrome Metabólico (n ATPIII=885, n IDF=893). SM: Síndrome Metabólico. PC: Perímetro de cintura. PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. TG: Triglicéridos.

**Figura 13. Número de criterios presentes para el diagnóstico de SM**

% sujetos

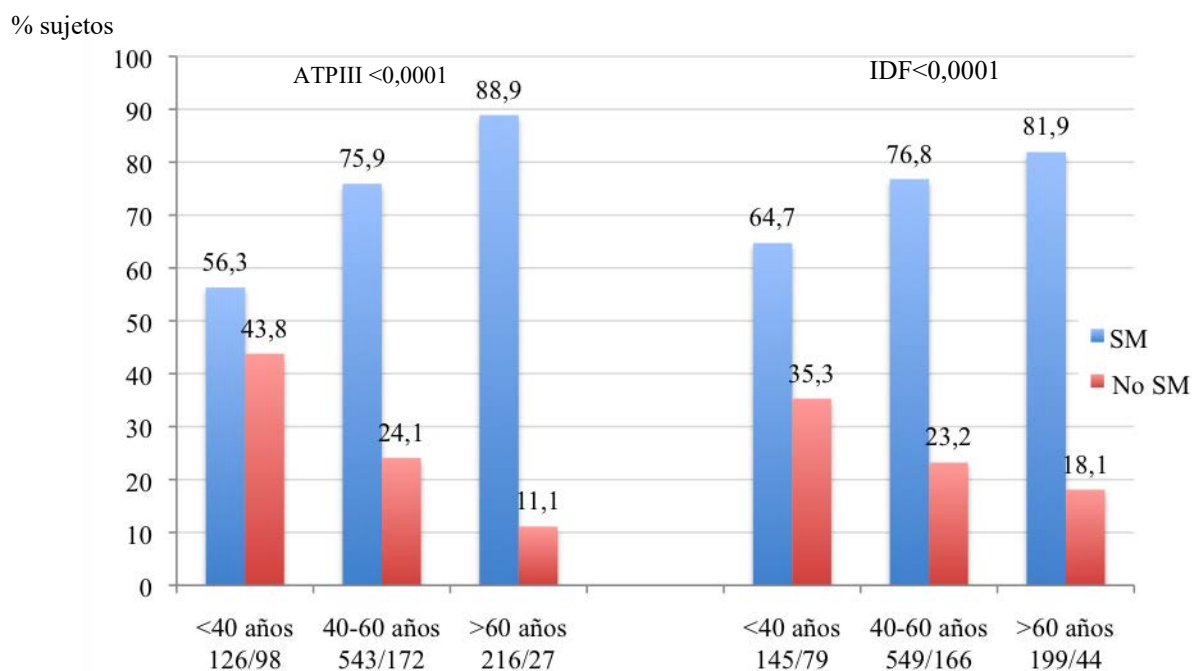


Análisis calculado sobre el total de pacientes con presencia de SM (n ATPIII=885, n IDF=893)

La Figura 13 indica el número de criterios reunidos en los pacientes diagnosticados de síndrome metabólico. Como es lógico la hipertrigliceridemia es un criterio “fijo”, y con el empleo de criterios IDF la obesidad central también pasa a ser

un criterio fijo. Cerca de la mitad de los pacientes reúnen tres o más criterios, y sólo un 21,2 % alcanza los cinco criterios según ATPIII, mientras que para IDF el 35,5 % se diagnostica con los cinco criterios presentes.

**Figura 14. Prevalencia de SM en relación con la edad según ATPIII e IDF**



Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182). SM: Síndrome Metabólico. Test de chi-cuadrado.

Según el intervalo de edad, la población hipertrigliceridémica estudiada tenía un 19 % una edad inferior a los 40 años, el 60,5 % entre 40 y 60 años, y un 20,6 % tenían más de 60 años. En relación con este último grupo, podríamos decir que la población con hipertrigliceridemia puede ser diagnosticada de síndrome metabólico en un porcentaje superior al 80 % en edades por encima de los 60 años. Y aún en edad inferior a los 40 años, la incidencia de síndrome metabólico es llamativamente elevada: 56,3 % según criterios ATPIII y 64,7 % según criterios IDF. Este incremento con la edad es estadísticamente significativo, pero no así las diferencias según los criterios empleados (ATPIII o IDF).

**Tabla 11. Cifra media de variables/criterios para el diagnóstico de SM según grupos de edad**

	<b>&lt;40 años</b>	<b>40-60 años</b>	<b>&gt;60 años</b>	
	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>p<sup>a,b</sup></b>
<b>PC (cm)</b>	98,2 (12,1)	100,1 (11,4)	99,6 (11,3)	0,0197
<b>PAS (mmHg)</b>	131,2 (14,3)	135,4 (16,3)	140,2 (18,0)	<0,0001
<b>PAD (mmHg)</b>	81,6 (10,4)	83,5 (10,6)	81,1 (10,1)	0,0006
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	97,2 (25,6)	116,2 (42,3)	132,6 (47,1)	<0,0001
<b>cHDL (mg/dL)</b>	40,3 (13,9)	40,1 (12,0)	42,9 (14,7)	0,0021
<b>TG (mg/dL)</b>	508,3 (639,8)	492,9 (533,4)	398,0 (272,7)	0,0036

Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182). <sup>a</sup> Test Kruskal-Wallis: (p<0,05). <sup>b</sup> Test U Mann-Whitney entre grupos: diferencias estadísticamente significativas en PC, PAS, PAD, glucemia entre los grupos <40 y 40-60 años; en todas las variables entre los grupos <40 y >60 años; en PAS, PAD, Glucemia, HDL y TG entre los grupos 40-60 y >60 años. PC: Perímetro de cintura. PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. TG: Triglicéridos.

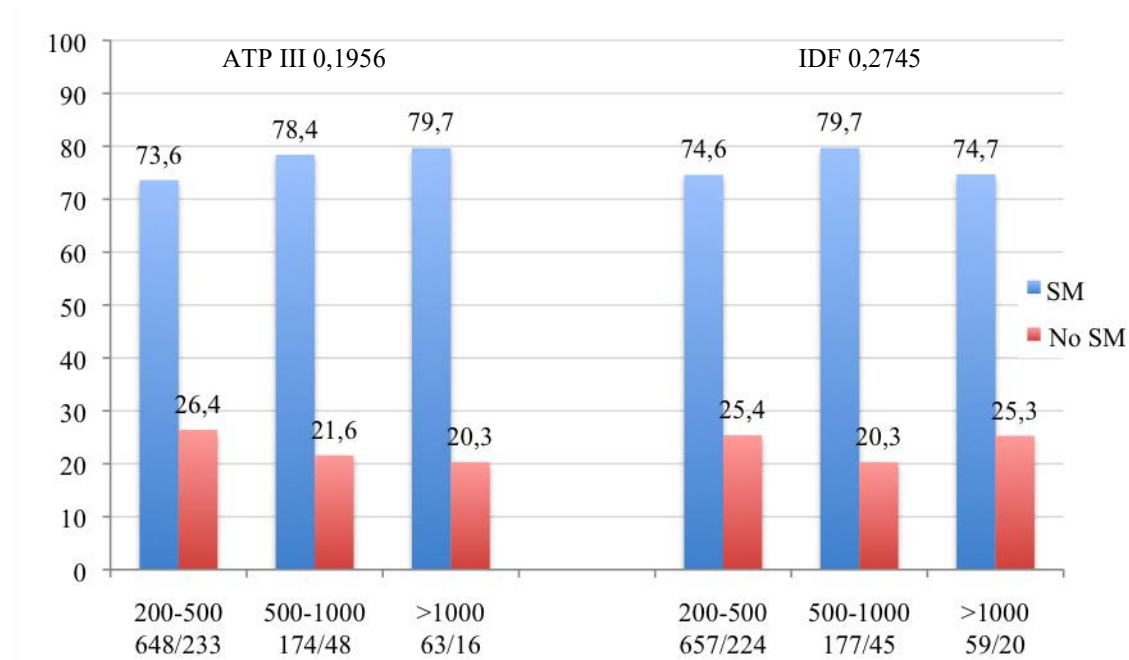
La Tabla 11 muestra las cifras medias en las variables estudiadas que se consideran criterios diagnósticos de acuerdo con la edad. La estratificación por edad permite encontrar diferencias estadísticamente significativas en todos y cada uno de los criterios empleados, incrementándose éste con la edad; excepto los triglicéridos, cuyas cifras más elevadas se encuentran en las personas más jóvenes (<40 años).

El 74,5 % de los individuos (881 pacientes) tenían una cifra de triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL, el 18,8 % (222 pacientes) entre 500 y 1.000 mg/dL, y sólo el 6,7 % (79 pacientes) tenían triglicéridos por encima de 1.000 mg/dL. De acuerdo con esta clasificación, la prevalencia de síndrome metabólico, aún siendo muy elevada (entre el 70 y el 80 % tanto si consideramos los criterios de ATP III como de IDF), no difería entre los tres estratos y, por lo tanto, no se encontraba asociada al nivel de

hipertrigliceridemia. Este un fenómeno es independiente de los criterios empleados para el diagnóstico de síndrome metabólico, ya sean procedentes de ATPIII o de IDF (Figura 15).

**Figura 15. Prevalencia de SM en relación con la cifra de Triglicéridos según ATPIII e IDF**

% sujetos



Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182). SM: Síndrome Metabólico. Test de chi-cuadrado.

Tampoco hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de hipertensión arterial y/o de diabetes mellitus tipo 2 en relación a los nivel de triglicéridos. A pesar de ello, en ambos casos la prevalencia es muy elevada. Aproximadamente un 50 % de los individuos con hipertrigliceridemia y síndrome metabólico son además hipertensos, y aproximadamente una tercera parte son diabéticos (Tabla 12).

**Tabla 12. Prevalencia de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus según cifras de Triglicéridos**

	200-500 mg/dL	500-1000 mg/dL	>1000 mg/dL	
	n (%)	n (%)	n (%)	p <sup>a</sup>
<b>HTA</b>	452 (51,3%)	110 (49,5%)	41 (51,9%)	0,8846
<b>DM</b>	265 (30,1%)	72 (32,4%)	30 (38,0%)	0,3080

Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182). <sup>a</sup> Test chi cuadrado.

Por tanto, tal y como cabría esperar, esta asociación entre hipertrigliceridemia e hipertensión arterial ó diabetes mellitus es significativamente muy superior en los individuos que tienen síndrome metabólico. Hasta el punto de que, aproximadamente, la cuarta parte de los hipertrigliceridémicos con síndrome metabólico son hipertensos y diabéticos. En la Tabla 13 se puede comprobar como la hipertrigliceridemia se relaciona con estas patologías a través de la existencia del síndrome metabólico.

**Tabla 13. Prevalencia de HTA y DM asociadas a HTG en sujetos con SM, según criterios ATPIII e IDF**

	SM según ATPIII			SM según IDF		
	No	Si	p-valor	No	Si	p
<b>HTA</b>	75 (25,3%)	528 (59,7%)	<0,0001	93 (32,2%)	510 (57,1%)	<0,0001
<b>DM</b>	5 (1,7%)	362 (40,9%)	<0,0001	48 (16,6%)	319 (35,7%)	<0,0001
<b>HTA+DM</b>	0 (0,0%)	253 (28,6%)	<0,0001	29 (10,0%)	224 (25,1%)	<0,0001

Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182). <sup>a</sup> Test chi cuadrado

## C. Fenotipo de Cintura Hipertrigliceridémica (CHTG)

Se definió como “Cintura hipertrigliceridémica” (CHGT) cuando:

- TG >150 mg/dL, y
- Perímetro de la cintura >102 cm para hombres y >88 cm para mujeres (criterios ATP III), o perímetro de cintura  $\geq 94$  cm para hombres y  $\geq 80$  cm para mujeres (criterios IDF).

**Tabla 14. Prevalencia de Cintura Hipertrigliceridémica (CHTG) según criterios ATPIII e IDF**

	<b>CHTG por ATPIII</b>	<b>CHTG por IDF</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sí</b>	673 (49,2%)	1091 (79,7%)
<b>No</b>	696 (50,8%)	278 (20,3%)

Análisis calculado sobre el total de pacientes evaluables para los cuáles se dispuso del dato de CHTG (n=1369)

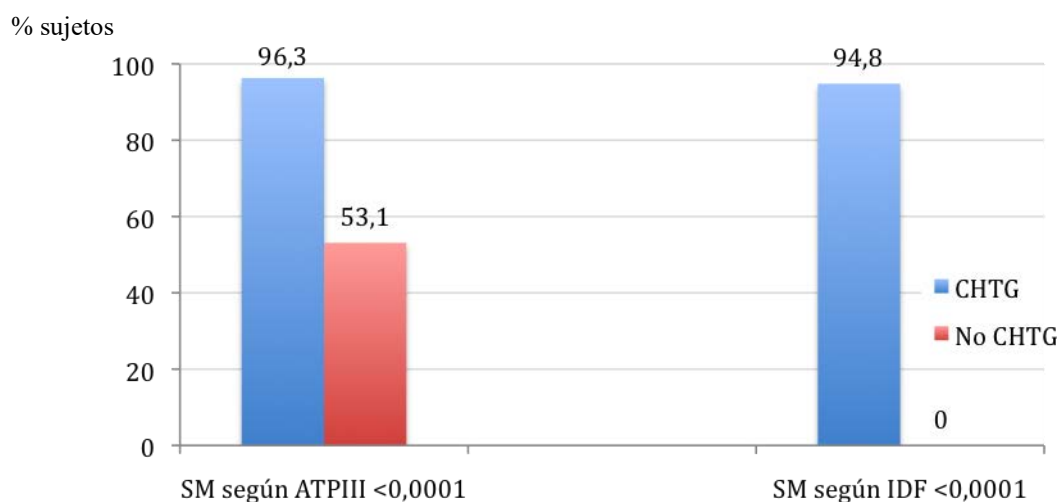
La prevalencia del fenotipo de cintura hipertrigliceridémica se encuentra reflejada en la Tabla 14. Aproximadamente un 50 % (49,2 %) tenían este fenotipo al considerar el perímetro de la cintura señalado por ATPIII, y cerca de un 80 % (79,7 %) tenían este fenotipo si consideramos los criterios incluidos para el perímetro de la cintura según diagnóstico de síndrome metabólico de IDF.

De forma muy llamativa, la existencia de síndrome metabólico en los individuos portadores de este fenotipo de cintura hipertrigliceridémica, resultó particularmente elevada (Figura 16). Habida cuenta que son sujetos con hipertrigliceridemia, cuando se aplican criterios IDF, no encontramos sujetos que no padezcan síndrome metabólico (no



existen falsos negativos). Sin embargo, cuando se emplean criterios ATPIII, la probabilidad de que un síndrome metabólico no tenga el fenotipo de cintura hipertrigliceridémica es muy considerable (53,1 % no la tienen), por lo que puede existir un porcentaje considerable de falsos negativos.

**Figura 16. Prevalencia de SM en sujetos con CHTG**



Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuales se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182) y con el dato de CHTG (n ATPIII=885, n IDF=893). SM: Síndrome Metabólico. Test de chi-cuadrado.

En la Tabla 15 se exponen las cifras medias de los criterios de síndrome metabólico en aquellos pacientes portadores del fenotipo de cintura hipertrigliceridémica. Se demuestra que este fenotipo se asocia a una intensidad equivalente en el resto de los factores metabólicos, independientemente de los criterios que se empleen para el diagnóstico de síndrome metabólico (ATPIII o IDF).

**Tabla 15. Cifras medias de criterios de SM por ATPIII e IDF en pacientes con CHTG**

	CHTG por ATPIII	CHTG por IDF
	Media (DE)	Media (DE)
PC (cm)	107,1 (9,2)	102,8 (9,8)
PAS (mmHg)	137,4 (17,2)	136,0 (16,7)
PAD (mmHg)	83,9 (10,9)	83,0 (10,6)
Glucemia (mg/dL)	123,4 (48,4)	118,2 (44,0)
cHDL (mg/dL)	40,4 (14,2)	40,3 (13,4)
TG (mg/dL)	468,5 (492,3)	492,2 (509,7)

Análisis calculado sobre el total de pacientes con CHTG (n ATPIII=673, n IDF=1091). PC: Perímetro de cintura. PAS: Presión Arterial Sistólica. PAD: Presión Arterial Diastólica. TG: Triglicéridos.

Identificamos como hallazgo inequívoco a la presencia de un fenotipo de cintura hipertrigliceridémica la coexistencia de hipertensión arterial, sean cuales fueren los criterios empleados (ATPIII o IDF). No obstante, no hemos encontrado asociación con la diabetes mellitus tipo 2, sino al contrario, una asociación negativa con la misma y con carácter estadísticamente significativo (Tabla 16).

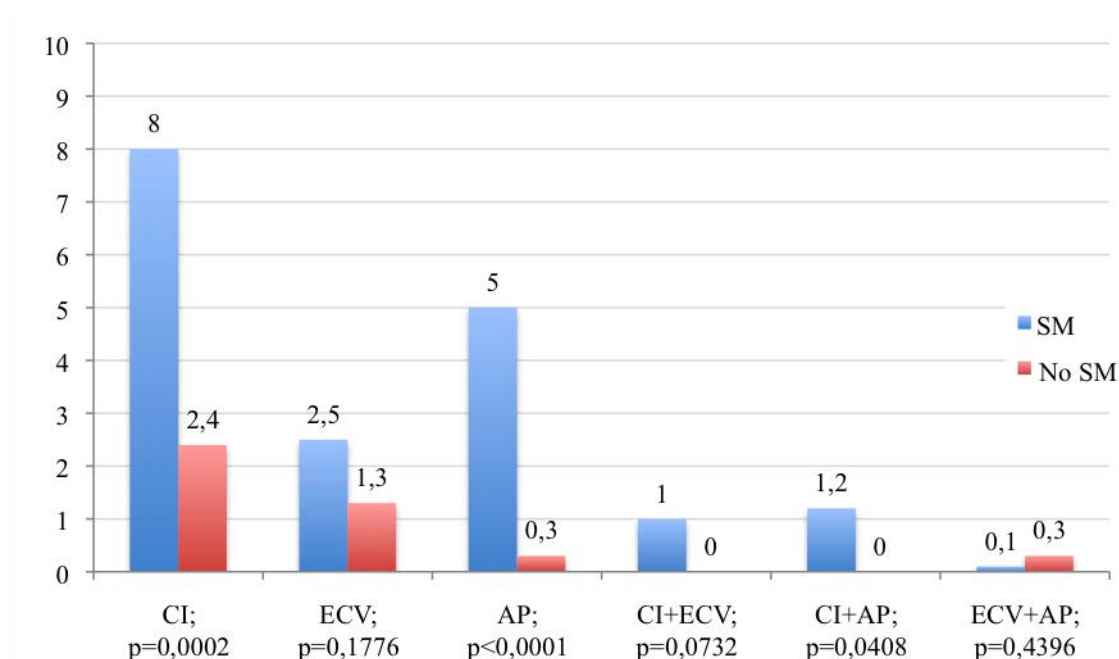
**Tabla 16. Prevalencia de HTA y DM en pacientes con CHTG según criterios de ATPIII e IDF**

		CHTG según ATPIII			CHTG según IDF		
		No	Sí	p-valor	No	Sí	p <sup>a</sup>
<b>HTA</b>	<b>No</b>	417 (59,9%)	271 (40,3%)	<0,0001	176 (63,3%)	512 (46,9%)	<0,0001
	<b>Sí</b>	279 (40,1%)	402 (59,7%)		102 (36,7%)	579 (53,1%)	
<b>DM</b>	<b>No</b>	554 (79,6%)	434 (64,5%)	<0,0001	192 (80,0%)	623 (66,1%)	<0,0001
	<b>Sí</b>	142 (20,4%)	239 (35,5%)		51 (18,3%)	330 (30,2%)	

<sup>a</sup> Test chi cuadrado: en negrita asociación entre variables estadísticamente significativa (p-valor<0,05)  
Análisis calculado sobre el total de pacientes evaluables para los cuáles se dispuso del dato de CHTG (n=1369)

**Figura 17. Prevalencia de enfermedad cardiovascular (distintos síndromes clínicos) en sujetos con CHTG y SM por ATPIII**

% sujetos



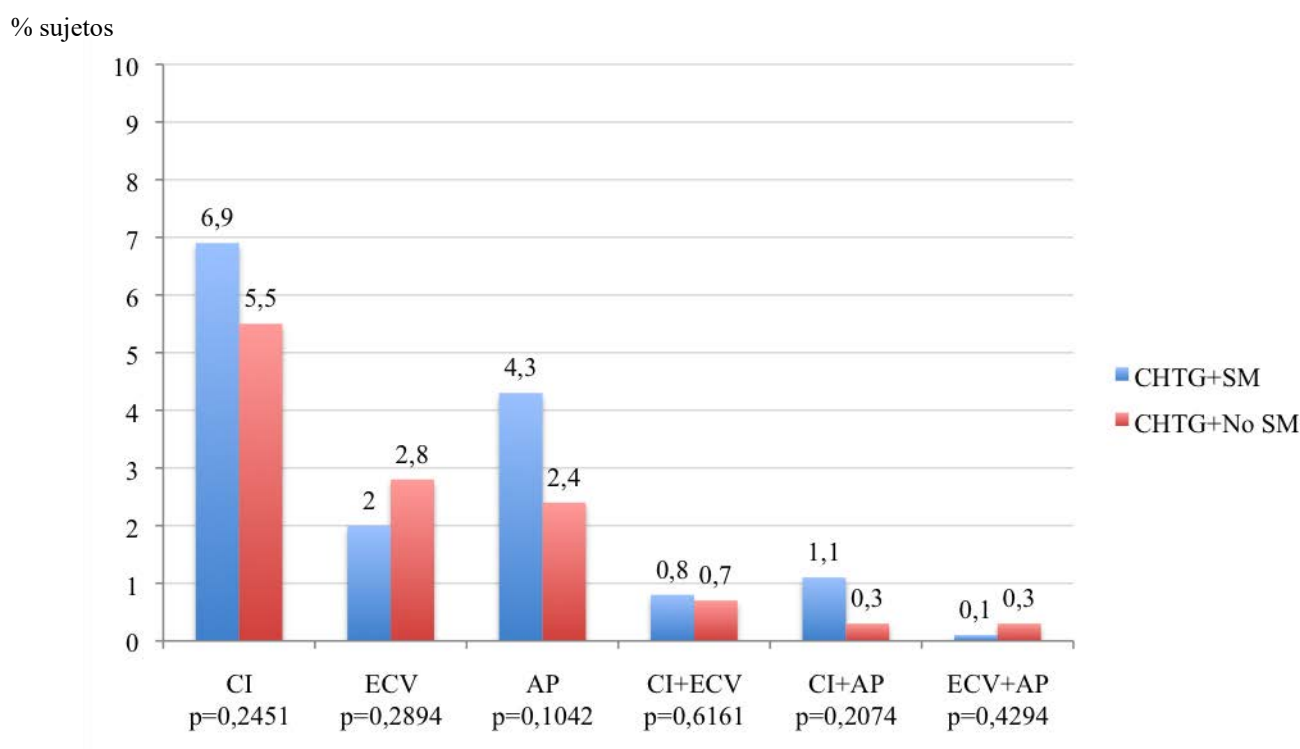
Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182) (n SM ATPIII=885, n No SM ATPIII=297). SM: Síndrome Metabólico; CI: Cardiopatía isquémica; ECV: Enfermedad cerebrovascular; AP: Arteriopatía periférica

Comentaremos varios aspectos relacionados con la morbilidad cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico y con el fenotipo de cintura hipertrigliceridémica, que merecen la atención.

Las Figuras 17 y 18 muestran la incidencia de sujetos con cualquier tipo de síndrome clínico por enfermedad cardiovascular (coronario, cerebrovascular y/o arterial periférico) en pacientes con síndrome metabólico, que se detectan siguiendo criterios de ATPIII (Figura 17) o de IDF (Figura 18) y que, presentan dicho fenotipo. La cardiopatía isquémica y la enfermedad arterial periférica, solas o en combinación, son más frecuentes en los pacientes con síndrome metabólico diagnosticados por ATPIII. Sin embargo, en nuestro medio, el diagnóstico de síndrome metabólico por IDF no se

identifica asociado a la morbilidad cardiovascular. Una muestra de ello queda resumida, también, en la Tabla 17.

**Figura 18. Prevalencia de enfermedad cardiovascular (distintos síndromes clínicos) en sujetos con CHTG y SM por IDF**



Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM y CHTG (n=1182) (n CHTG+SM=893, n CHTG+No SM=289). SM: Síndrome Metabólico; CI: Cardiopatía isquémica; ECV: Enfermedad cerebrovascular; AP: Arteriopatía periférica

**Tabla 17. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM según diferentes criterios**

	Total	SM por ATPIII	SM por IDF
CI	78 (6,6%)	71 (8,0%)	62 (6,9%)
ECV	26 (2,2%)	22 (2,5%)	18 (2,0%)
AP	45 (3,8%)	44 (5,0%)	38 (4,3%)
CI+ECV	9 (0,8%)	9 (1,0%)	7 (0,8%)
CI+AP	11 (0,9%)	11 (1,2%)	10 (1,1%)
AP+ECV	2 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)

Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182) y presentaban síndrome metabólico (n ATPIII=885, n IDF=893). SM: Síndrome Metabólico; CI: Cardiopatía isquémica; ECV: Enfermedad cerebrovascular; AP: Arteriopatía periférica.

Se exponen a continuación datos de morbilidad cardiovascular en los casos de fenotipo de cintura hipertriglicéridémica considerando cualquier territorio vascular afectado, basándose tanto en los criterios ATPIII como IDF, Tabla 18 y Tabla 19 respectivamente.

Del análisis de los resultados se concluye que no se ha encontrado relación entre la morbilidad de origen cardiovascular y el fenotipo de cintura hipertriglicéridémica. Sin embargo, este rasgo clínico sí que parece que se encuentre asociado con el síndrome metabólico en sí mismo.

**Tabla 18. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM según criterios ATPIII**

	NO CHTG	SI CHTG	p-valor
CI	6,5 %	5,5%	0,49
ECV	2,5 %	2,2 %	0,59
AP	3,0 %	2,6 %	0,33
CI+ECV	1,1 %	0,5 %	0,30
CI+AP	0,4 %	0,7 %	0,42
AP+ECV	0,0 %	0,3 %	0,16

CI: Cardiopatía isquémica; ECV: Enfermedad cerebrovascular; AP: Arteriopatía periférica

**Tabla 19. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM según criterios IDF**

	NO CHTG	SI CHTG	p-valor
CI	6,1 %	5,7 %	0,82
ECV	2,0 %	3,6 %	0,25
AP	2,8 %	2,9 %	0,79
CI+ECV	0,8 %	0,7 %	0,88
CI+AP	0,6 %	0,4 %	0,66
AP+ECV	0,0 %	0,7 %	0,012

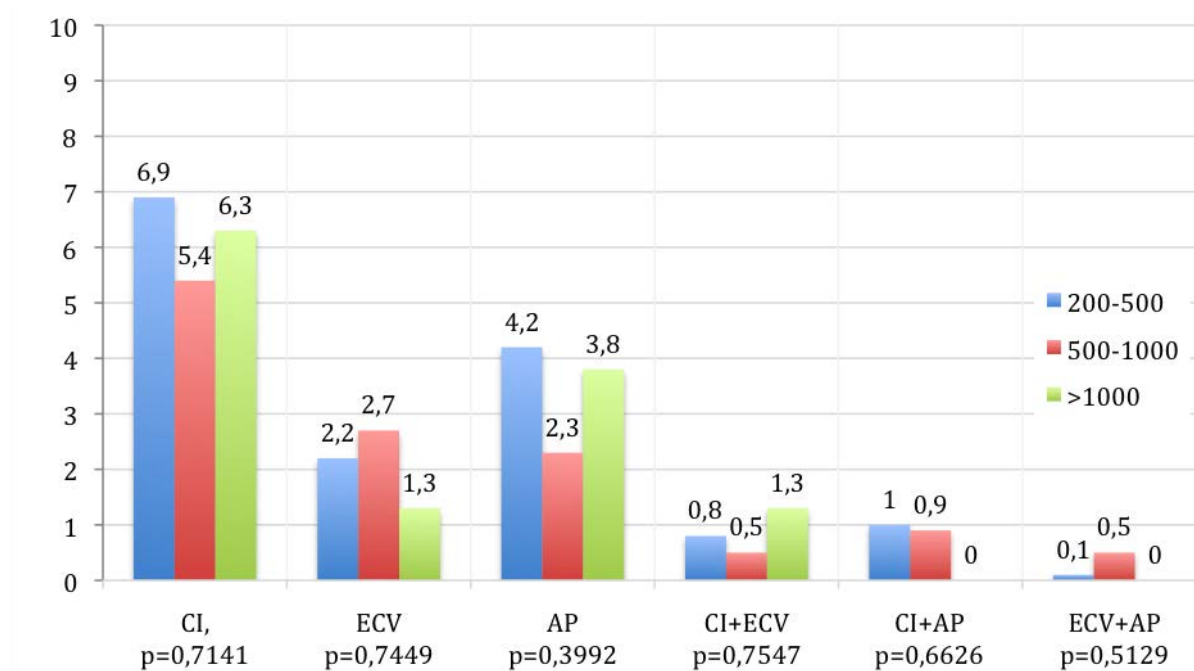
CI: Cardiopatía isquémica; ECV: Enfermedad cerebrovascular; AP: Arteriopatía periférica

Para finalizar, hemos considerado la prevalencia global de enfermedad cardiovascular en el grupo completo de pacientes con hipertrigliceridemia y síndrome metabólico diagnosticado por cualquiera de los criterios. Los resultados han sido los siguientes:

- Enfermedad coronaria: 6,6 %
- Enfermedad cerebrovascular: 2,2 %
- Enfermedad arterial periférica: 3,8 %
- Enfermedad coronaria + enfermedad cerebrovascular: 0,8 %
- Enfermedad coronaria + enfermedad arterial periférica: 0,9 %
- Enfermedad cerebrovascular + enfermedad arterial periférica: 0,2 %

**Figura 19. Prevalencia de enfermedad cardiovascular (distintos tipos) según la cifra de triglicéridos**

% sujetos



Análisis calculado sobre el total de pacientes para los cuáles se dispuso de todas las variables para el cálculo de SM (n=1182, n 200-500=881, n 500-1000=222, n>1000=79). CI: Cardiopatía isquémica; ECV: Enfermedad cerebrovascular; AP: Arteriopatía periférica. Test de chi-cuadrado.

Y también incluimos, en la Figura 19, los resultados de enfermedad cardiovascular en función de la cifra de triglicéridos, constatando que no existen diferencias estadísticamente significativas según el nivel de triglicéridos que se considere (200-500 mg/dL; 500-1.000 mg/dL; > 1.000 mg/dL). De esta manera, parece ratificarse una vez más que -en realidad- la morbilidad cardiovascular se asocia al complejo de alteraciones metabólicas, más que a un hecho aislado.

## **VI.- DISCUSIÓN**



## **A.- Asociación Hipertrigliceridemia-HDL bajo**

La evidencia científica actual señala la asociación entre la elevación de triglicéridos, el descenso del cHDL, y el incremento en el riesgo cardiovascular (121). Los análisis derivados de los grandes estudios de intervención demuestran que, tanto en el síndrome coronario agudo como en la cardiopatía isquémica crónica, la hipertrigliceridemia y el descenso de los niveles de cHDL se acompañan de un elevado riesgo cardiovascular, incluso en poblaciones con cifras de cLDL recomendadas según las guías (12-14,183). Sin embargo, existe una cierta controversia sobre la idoneidad de que tales marcadores lipídicos sean considerados como objetivos terapéuticos (184).

Desde el punto de vista de los elementos patogénicos de la lesión vascular arteriosclerótica, no cabe duda que las partículas remanentes, ricas en triglicéridos, pueden contribuir directamente a la formación y a la progresión de la placa de ateroma (20), mientras que las partículas de HDL, además de su papel en el transporte reverso de colesterol, exhiben un amplio espectro de actividades biológicas potencialmente útiles como antiateroscleróticas (23). De hecho, son dos elementos clave, que con un fenotipo de partículas de LDL pequeñas y densas, constituye la triada aterogénica característica de la dislipemia aterogénica (80) que se acompaña de un elevado riesgo cardiometabólico.

La asociación de ambas alteraciones es muy común, sobre todo en los pacientes con trastornos metabólicos que se acompañan de alto riesgo cardiovascular, de tal forma que un porcentaje variable -entre el 30 y el 60 % de los enfermos con alto riesgo- pueden mostrar una dislipemia con elevación de triglicéridos y/o descenso del cHDL (82-84).

En el estudio PROCAM, la prevalencia de esta dislipemia era el doble en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, con respecto a aquellos sin tales antecedentes (86). En el estudio EUROASPIRE III, la tercera parte de los pacientes con enfermedad coronaria la presentaban (85), y en España en el estudio DYSIS cerca de la mitad de los pacientes de alto riesgo tratados con estatinas presentaban dicha alteración (185).

El Panel de Expertos de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis considera que la anomalía asociada al incremento del riesgo cardiovascular es, precisamente, la asociación entre ambas alteraciones: aumento de los triglicéridos y descenso del cHDL, mientras que todavía es controvertido que lo sea la elevación aislada de triglicéridos o el descenso aislado de cHDL (186).

Sobre la base de la elevada prevalencia de la asociación de hipertrigliceridemia con cHDL bajo, principalmente en la población de alto riesgo, el presente estudio pretende dilucidar si existen algunos factores más directamente relacionados con dicha asociación. En otras palabras, el objetivo ha sido identificar, si es que existen, las condiciones particulares que acompañan a dicha asociación, a partir de una población de pacientes con hipertrigliceridemia proveniente del Registro de Hipertrigliceridemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis para conocer si el binomio HTG + HDL bajo puede ser un buen marcador de riesgo cardiometabólico.

En el presente subestudio del registro de hipertrigliceridemias de la SEA se puede concluir que la combinación hipertrigliceridemia y cHDL bajo es muy frecuente (aproximadamente un 60 % de los casos) y la misma se asocia principalmente al

sobrepeso-obesidad y a trastornos metabólicos (diabetes mellitus con o sin síndrome metabólico), configurando así, un buen indicador clínico de riesgo aterometabólico.

Estos datos coinciden con lo publicado en otros estudios, donde el ratio TG/HDL identifica el riesgo de enfermedad cardiometabólica (187).

La combinación de aumento de triglicéridos y descenso de cHDL es un rasgo dislipémico asociado a la enfermedad cardiovascular y con una elevada prevalencia en las poblaciones con alto riesgo. También es la dislipemia más frecuentemente encontrada en las personas jóvenes (188,189) sobre todo en aquellos adolescentes que presentan sobrepeso (190) o tienen un síndrome metabólico (191).

En población canadiense, presentar TG altos con HDL bajo se asoció con DM, sedentarismo, obesidad, HTA y tabaquismo en comparación con aquellos que presentaban TG bajos y HDL elevado (192), hallazgos similares a los encontrados por nosotros.

Por tanto, ambos componentes dislipémicos son criterios relevantes para el diagnóstico de síndrome metabólico y referente del riesgo cardiovascular asociado al mismo en la población general. En el estudio DARIOS, realizado en población general española, la prevalencia de SM fue del 31%, siendo el riesgo coronario mayor en mujeres y personas con SM (193). En el estudio MESYAS, el síndrome metabólico se encuentra asociado a la enfermedad coronaria y es significativa tanto la asociación independiente de la hipertrigliceridemia (ods ratio: 3,39) como el descenso aislado de HDL (odds ratio: 2,35) (194).

También en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tanto la hipertrigliceridemia como el descenso de HDL son factores predictores independientes de enfermedad coronaria, y la combinación de ambos es un buen predictor de enfermedad vascular aterosclerótica valorada mediante el grosor íntima-media (195,196). Es conocido, que en los pacientes diabéticos la hipertrigliceridemia es doble/triple más frecuente que en no diabéticos, y –al mismo tiempo- la proporción colesterol total/cHDL o cLDL/cHDL (característico acompañante de la hipertrigliceridemia) se encuentra más elevada en estos pacientes, ambos hechos como expresión de la dislipemia aterogénica acompañante a la diabetes. Un reciente estudio ha señalado que aproximadamente un 60 % de pacientes con hipertrigliceridemia tienen un aumento del cociente cLDL/cHDL (197) y en otro estudio, el ratio TG/HDL identificaba insulinresistencia en adultos asiáticos no obesos ni diabéticos (198).

En definitiva, la hipertrigliceridemia es una anomalía lipídica comúnmente secundaria a un espectro de situaciones clínicas que se acompañan de un elevado riesgo asociado a factores metabólicos, muy particularmente aquellos caracterizados por resistencia a la insulina. En la práctica clínica, el hallazgo de hipertrigliceridemia y HDL bajo es especialmente frecuente en aquellas circunstancias en las que subyace un contexto de resistencia a la insulina (199) y de hecho el índice triglicéridos/HDL se ha recomendado como un marcador biológico de insulinresistencia (200) y en tales casos se encuentra frecuentemente formando parte de una constelación de riesgo, unido a LDL pequeñas y densas, constituyendo una dislipemia con especial poder aterogénico (201). Por tanto, el binomio hipertrigliceridemia+HDL bajo forma parte del constructo conocido como síndrome metabólico (202-204) que se ha demostrado asociado a un riesgo 5 veces superior para diabetes mellitus tipo 2 y 2 veces superior para enfermedad cardiovascular

(170,205). En nuestro estudio, la presencia del binomio HTG con HDL bajo fue estadísticamente significativo en los pacientes con DM y/o SM.

Asímismo, la hipertrigliceridemia puede incrementar el riesgo vascular bien directamente o indirectamente, en este caso a través de alteraciones en la composición, tamaño o concentración de otras lipoproteínas, particularmente las HDL. Se ha señalado que la asociación de la hipertrigliceridemia a la enfermedad cardiovascular se modula a través de la concentración de HDL, debido, por una parte, a la influencia que tienen las lipoproteínas ricas en triglicéridos en el metabolismo condicionante de la concentración y composición de las HDL (206); y por otra, debido a la heterogeneidad fenotípica de dicha asociación, condicionada genéticamente (207).

Además, la composición y calidad de la partícula de HDL gobierna actividades enzimáticas determinantes de las concentraciones de triglicéridos, como es la lipasa hepática, una enzima lipolítica que contribuye a la regulación de los niveles plasmáticos de triglicéridos, cuya liberación hepática se encuentra regulada por las HDL (208). De esta forma, las alteraciones en HDL pueden inhibir la liberación y activación de la lipasa hepática y, de esta forma, afectar al nivel plasmático de triglicéridos. Del mismo modo, la relación de triglicéridos y HDL se realiza a través de la actividad enzimática de la CETP (proteína transportadora de esteres de colesterol) que transfiere colesterol de la molécula de HDL a la de VLDL para enriquecerla de colesterol en su ruta metabólica a LDL. En presencia de una resistencia a la insulina, la actividad de la lipoproteinlipasa se encuentra deteriorada mientras que la actividad de la lipasa hepática se encuentra aumentada (209).

Estos hechos justifican que la hipertrigliceridemia por sí misma, o por su asociación a HDL bajo, tenga un impacto en la patología vascular al margen de las concentraciones de cLDL (210). Esto coincide con los datos de nuestro estudio donde los pacientes con HTG y HDL bajo no presentaban cifras elevadas de LDL. Nuestros datos muestran que el riesgo de presentar el binomio HTG+HDL bajo se encuentra incrementado de forma significativa en los varones, con IMC elevado, diabéticos, fumadores y sedentarios.

Nuestro estudio presenta limitaciones y fortalezas. Al ser un estudio observacional realizado en las Unidades de Lípidos de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, existe un sesgo en la selección. Sin embargo, son pacientes muy bien seleccionados en Unidades con médicos muy motivados. Además, los datos obtenidos son similares a los publicados en otros estudios y ayudan a identificar a los pacientes con HTG y HDL bajo.

Todo lo anteriormente expuesto, al mismo tiempo que puede orientar sobre las necesidades terapéuticas, puede señalar nuevas dianas terapéuticas para la normalización del binomio hipertrigliceridemia-HDL bajo, a través del incremento de la actividad de la lipasa hepática o de la inhibición de la CEPT. A día de hoy, las modificaciones en el estilo de vida, el ejercicio físico, la abstención de tabaco y los fármacos como los fibratos, la niacina y los ácidos grasos omega-3 son las medidas más eficaces para corregir la hipertrigliceridemia aislada o asociada a HDL bajo (211), y –de esta forma– corregir la dislipemia aterogénica que característicamente se encuentra presente en las situaciones metabólicas de riesgo, como es la diabetes mellitus tipo 2 o el síndrome metabólico, confiriendo un exceso de riesgo y un riesgo residual no-LDL dependiente (212). Sin embargo, también nuestro estudio delata como existe

un amplio margen de mejora en el empleo de fármacos con beneficio clínico en estos pacientes, especialmente en nuestro medio los fibratos, si es que precisamos abordar con mayor ímpetu el tratamiento farmacológico de la dislipemia aterogénica.

## **B.- Hipertrigliceridemia y HDL bajo en el Síndrome Metabólico. La cintura hipertrigliceridémica**

Como es bien conocido, la obesidad central, visceral o abdominal se acompaña de un riesgo cardiovascular elevado, incluso en población joven-adolescente y ciertos índices antropométricos como la circunferencia de cintura predicen el riesgo para siete factores: hipertensión hipertrigliceridemia, cLDL, c-no-HDL, cHDL bajo, glucemia basal, o la asociación de ellos (213). En resultados recientes del estudio Framingham la medida de la grasa abdominal visceral y subcutánea, ya sea por método volumétrico o por área grasa en corte tomográfico a distintos niveles (particularmente a nivel de L3-L4), se encuentra directamente relacionada con factores de riesgo metabólicos: glucemia en ayunas, triglicéridos, cHDL y presión arterial sistólica (214), es decir con todos y cada uno de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico empleados en ATPIII o en IDF (215,216).

Estos parámetros antropométricos son superiores al Índice de Masa Corporal para predecir el incremento del riesgo cardiovascular, tanto en hombres como en mujeres (217), o en poblaciones especiales (218,219). Asimismo, las curvas ROC para distintos factores de riesgo incluidos en el perfil de síndrome metabólico muestran una clara relación con parámetros antropométricos a cualquier edad que se considere, sobre todo con la circunferencia de cintura y con el índice cintura/altura (220).

En consecuencia, se ha manifestado la necesidad de encontrar marcadores biológicos sencillos que resulten expresivos, en la práctica clínica diaria, de la asociación de alteraciones antropométricas y metabólicas y que se encuentren asociados al síndrome metabólico. En la práctica, la presencia simultánea de un aumento de la circunferencia de la cintura y de la concentración de triglicéridos plasmáticos podría identificar un subgrupo de individuos portadores de un elevado riesgo de padecer síndrome metabólico. Y de hecho se ha podido comprobar que la, así denominada “cintura hipertrigliceridémica” (CHTG) puede ser un buen marcador no sólo de obesidad visceral sino también del resto de alteraciones metabólicas propias del síndrome (221).

El estudio de la cintura hipertrigliceridémica en distintas poblaciones y subgrupos ha puesto de manifiesto que esta alteración fenotípica se encuentra llamativamente ligada al riesgo de diabetes, seguramente como una consecuencia asociada a la obesidad (222,223). Coincidiendo con esto, un trabajo reciente ha comprobado que el fenotipo de aumento de cintura con hipertrigliceridemia se asocia a resistencia a la insulina y a un descenso de la función beta pancreática en individuos con intolerancia a la glucosa, mientras que en los individuos con el mismo fenotipo pero tolerantes a la glucosa existe una sobreestimulación de la función beta pancreática (224).

En el presente estudio nos hemos planteado conocer en nuestro medio cual es la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes que presentan el fenotipo de cintura hipertrigliceridémica (CHTG), su asociación a los diferentes criterios diagnósticos de síndrome metabólico y a otros factores de riesgo. Asimismo nos ha interesado valorar



posibles diferencias existentes en función de que se emplearan criterios antropométricos propios de ATPIII o de IDF.

Al margen del aumento de la morbi-mortalidad asociada al sobrepeso y obesidad, existen claras evidencias que implican a la adiposidad visceral en el incremento del riesgo cardiovascular de origen metabólico. De hecho el tejido adiposo visceral se correlaciona bien con fenómenos proaterogénicos, prodiabetógenos, protrombogénicos, proinflamatorios. Aunque la circunferencia de la cintura se ha mostrado como un marcador útil para evaluar la obesidad más allá del Índice de Masa Corporal, es preciso señalar que el acúmulo de grasa abdominal puede ser el resultado de un aumento del tejido adiposo visceral o del subcutáneo (225), que se comportan metabólicamente de forma distinta de tal forma que es el acúmulo de grasa visceral el que se encuentra directamente asociado a un aumento del riesgo de cardiopatía coronaria o de diabetes tipo 2 (226,227).

Adicionalmente es preciso considerar que el aumento aislado de la circunferencia de la cintura, como dato clínico puede ser sólo un marcador antropométrico, pero las consecuencias metabólicas acompañantes a esta alteración pueden ser detectadas mediante otros marcadores bioquímicos que expresen la incapacidad de manejar correctamente el almacenamiento graso en dicho tejido adiposo (228). En España se acaba de publicar un estudio (229) donde la circunferencia de la cintura, junto con otros marcadores, es un predictor de alteraciones metabólicas en sujetos con fenotipo sobrepeso-obesidad.

En este hecho se fundamenta el empleo de la cintura hipertrigliceridémica como un fenotipo que combina la anomalía estructural con la funcional, y cuya utilidad se puso de manifiesto hace algunos años (230). Distintos trabajos posteriores han confirmado su utilidad (173) así como que es un fenotipo frecuente: un 25 % en el estudio NHANES III y hasta un 40 % en población general con edad superior a los 55 años (231).

También en niños y adolescentes, el fenotipo CHTG, se considera un buen marcador de alteraciones metabólicas (232).

En el Norfolk Study (233) el seguimiento de la cohorte europea mostró que la determinación de la CHTG es un marcador barato y sencillo para detectar a personas con riesgo cardiometabólico y su asociación con la enfermedad coronaria en ambos sexos.

Además, la medida de la circunferencia de la cintura puede ser empleada no sólo como un marcador subrogado de acúmulo de tejido adiposo visceral sino también de insulinemia (177) y la concentración de triglicéridos en ayunas puede serlo de la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas (234). La CHTG también se asociado con un aumento de marcadores inflamatorios, apoB y Lp(a) (235).

En consecuencia, la combinación de ambos marcadores es capaz de discriminar una subpoblación con un perfil proaterogénico mejor que lo puede hacer cada uno de los marcadores por separado. En consecuencia el fenotipo de cintura hipertrigliceridémica presentado por una persona puede ser una señal de alarma para el médico por su asociación a un mayor riesgo cardiovascular (236). En el 2013, el Tehran Lipid and

Glucose Study publicó el valor predictivo de la CHTG para la enfermedad cardiovascular pero no para la mortalidad por cualquier causa (237).

Uno de los clásicos estudios que se han ocupado de esta asociación ha sido el estudio Quebec. En dicho estudio se puso de manifiesto una prevalencia de cintura ( $\geq 90$  cm) hipertrigliceridémica ( $\geq 175$  mg/dl) del 19 % con una asociación significativa a una triada de marcadores metabólicos: hiperinsulinemia, aumento de apoB y partículas LDL pequeñas y densas. El mismo perfil metabólico se encontró en diabéticos tipo 2.

Se han publicado recientemente resultados recogidos en población española (estudio IMAP) con una prevalencia de cintura hipertrigliceridémica global del 14,5 % (18,2 % en hombres y del 10,8 % en mujeres (238). Las personas con CHTG tenían mayores cifras de presión arterial y la prevalencia de DM2 era mayor como ocurre en nuestro estudio. Con respecto al síndrome metabólico, la concordancia era moderada, los individuos con aumento de la circunferencia de cintura ( $\geq 94$  cm en hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres) y aumento de triglicéridos ( $\geq 150$  mg/dl) tenían incrementos significativos de colesterol total, cLDL, ácido úrico y presión arterial, así como descenso de cHDL.

De esta forma, una sencilla exploración física y una simple determinación analítica se han transformado en posibles marcadores con utilidad de screening por su potencialidad para detectar una condición metabólica aterogénica subyacente y una especial predisposición a la patología cardiovascular por la vía de alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono y en el lipídico.

Pero el hallazgo de este fenotipo puede ser útil en la práctica clínica por su asociación con otras alteraciones metabólicas, como son: hiperinsulinemia, hiperlipemia postprandial y descenso de cHDL, con aumento subsiguiente del índice colesterol total/cHDL (239). El 75 % de los pacientes con CHTG tenían entre 4 y 6 de los siguientes factores de riesgo: aumento de colesterol total, aumento de cLDL, descenso de cHDL, aumento de la presión sistólica y/o diastólica, y aumento de Índice de Masa Corporal.

En un estudio realizado en hombres con CHTG, el 82% cumplían criterios de ATPIII y el 89% de IDF. Así mismo presentaban alteraciones lipídicas como LDL densas, aumento de ApoB, aumento insulinemia, su estimación de riesgo con Framingham era elevado, concluyendo que la CHTG puede usarse como screening en sujetos con alto riesgo cardiometabólico (240,241).

Otro estudio ha demostrado también que el fenotipo de CHTG se acompaña de una hipertrigliceridemia postprandial (242), lo que viene a señalar que este fenotipo es más sensible para el diagnóstico de hiperlipemia postprandial que la determinación aislada de triglicéridos plasmáticos. Este hallazgo puede ser utilizado a la hora de detectar de forma práctica y sencilla a aquellos pacientes con hiperlipemia postprandial como factor de riesgo.

Nuestros resultados han confirmado este hecho, y han puesto de manifiesto en un análisis comparativo entre diagnóstico de síndrome metabólico por diferentes criterios, que es un fenómeno común, si bien en el diagnóstico por criterios de IDF la especificidad es del 100 %, es decir, no existen falsos positivos.

Uno de los hechos más significativos ha sido comprobar que la cintura hipertrigliceridémica se acompaña de un elevado riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 y, por tanto, se le atribuye un potente poder predictivo de dicha alteración del metabolismo hidrocarbonado, tanto para hombres como para mujeres (243-245). El estudio NHANES III ha señalado que el 25 % de los pacientes con CHTG desarrollan diabetes tipo 2, y el estudio de Quebec ha demostrado que el poder predictivo para diabetes tipo 2 es superior para la CHTG que para la obesidad valorada por IMC. Recientemente se ha publicado un estudio con seguimiento a 15 años donde los niveles elevados de TG son un factor de riesgo independiente para el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (246).

En el estudio que presentamos, la diabetes mellitus tipo 2 resultó ser extraordinariamente frecuente en pacientes con síndrome metabólico y CHTG, hasta el punto de que si el paciente es portador de un síndrome metabólico y presenta una CHTG la diabetes mellitus está presente en el 80 % de los casos. También la hipertensión arterial ha resultado mucho más frecuente en los pacientes con síndrome metabólico y CHTG (60 % de los pacientes) siendo esta asociación independiente de los criterios de síndrome metabólico empleados para el diagnóstico. Consideramos que esta independencia de los criterios diagnósticos empleados es preciso señalarla habida cuenta de que el propio concepto de cintura hipertrigliceridémica considera un umbral de circunferencia de la cintura que es diferente dependiendo de los criterios utilizados (ATPIII o IDF).

No hemos encontrado una mayor incidencia de enfermedad vascular de ninguna de las localizaciones estudiadas en los pacientes con CHTG. A nuestro juicio, ello es debido a

que el riesgo cardiovascular asociado a esta condición puede estar más relacionado con el trastorno metabólico subyacente que con el propio fenotipo. Y como ya se ha publicado (247) el incremento de riesgo cardiovascular resultó significativo en los pacientes con síndrome metabólico y eso fue un denominador común en ambos grupos estudiados (con o sin CHTG).

En conclusión, nuestros resultados destacan la elevada frecuencia del fenotipo con CHTG en los pacientes con síndrome metabólico, y ello es independiente de los criterios diagnósticos empleados para su diagnóstico, lo que le permite comportarse como un marcador fiable. Además, no existen influencias según los criterios diagnósticos empleados con respecto a los niveles del resto de factores de riesgo metabólicos, ni con respecto a la elevadísima prevalencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 que se encuentra en los individuos con síndrome metabólico que tienen el fenotipo CHTG. En suma, la cintura hipertrigliceridémica es un hecho fenotípico muy distintivo del síndrome metabólico que puede ser utilizado como marcador de riesgo en la práctica clínica habitual.

## **VII.- CONCLUSIONES**

1. La asociación de HDL bajo en los pacientes con hipertrigliceridemia, es muy frecuente: un 60 % de los individuos. Además, la hipertrigliceridemia es significativamente mas intensa cuando se encuentra asociada a HDL bajo, que cuando se presenta aislada; hecho que está probablemente en relación con los factores asociados a esta dislipemia combinada.
2. En nuestra experiencia, y comparando con individuos con hipertrigliceridemia aislada, los factores asociados al binomio hipertrigliceridemia y HDL bajo pueden ponerse en relación con:
  - a. El estilo de vida: principalmente una reducción del ejercicio físico, y del hábito de toma de alcohol, junto a un aumento del tabaquismo
  - b. Los parámetros antropométricos: singularmente un aumento del perímetro de la cintura, y del sobrepeso/obesidad (valorado por el Índice de Masa Corporal)
  - c. Los trastornos metabólicos acompañantes: más específicamente la existencia de hiperglucemia (o franca diabetes), o de un síndrome metabólico completo.
3. En relación con la conclusión anterior, la asociación de hipertrigliceridemia y HDL bajo se presenta, por tanto, como una entidad bien diferenciada y típicamente asociada al fenotipo de “alto riesgo cardiometabólico”, reuniendo – de forma muy plausible- mecanismos fisiopatológicos comunes, distintos a cuando la hipertrigliceridemia se presenta aislada.



4. En los pacientes con hipertrigliceridemia, la coexistencia de un síndrome metabólico es muy frecuente: un 75 % de los individuos; y ese porcentaje es todavía superior al 80 % en las mujeres hipertrigliceridémicas, o superior al 90% en mayores de 60 años.
5. El diagnóstico de síndrome metabólico no se influye significativamente dependiendo de los criterios empleados. El grado de concordancia cuando se diagnostica por ATPIII o por IDF es razonable.
6. Más del 40 % de los pacientes con hipertrigliceridemia tienen, al menos, otros tres criterios clínicos además de la propia hipertrigliceridemia; lo que resalta – una vez más- la agrupación de factores de riesgo en estos pacientes. La intensidad de los distintos componentes es significativamente creciente con la edad, y significativamente diferente según género: aumento en los hombres del perímetro de la cintura, la presión arterial diastólica, y la hipertrigliceridemia, con mayor descenso de HDL.
7. No obstante de lo anterior, a pesar de que la hipertrigliceridemia es uno de los criterios diagnósticos más frecuentes en nuestro medio, la mayor o menor cifra de triglicéridos no afecta a la incidencia del diagnóstico. Por tanto, es su sola presencia y no su intensidad, la determinante de la elevada proporción de pacientes con síndrome metabólico.

8. En el contexto de la hipertrigliceridemia, la presencia del fenotipo de “cintura hipertrigliceridémica” es muy frecuente: 50 % cuando se aplican criterios de circunferencia de cintura de ATPIII y 80 % cuando se aplican criterios de IDF.
9. En estos individuos con “cintura hipertrigliceridémica”, la prevalencia de síndrome metabólico es altísima, y supera al 90 %. De hecho no hemos encontrado falsos negativos al emplear criterios IDF.
10. En nuestra experiencia, el factor de riesgo más comúnmente asociado a la hipertrigliceridemia, al síndrome metabólico y al fenotipo de “cintura hipertrigliceridémica” es la hipertensión arterial, y no así la diabetes mellitus.
11. En individuos con cintura hipertrigliceridémica no hemos encontrado diferencias en cuanto a la morbilidad cardiovascular (si bien se trata de un estudio observacional y no prospectivo). Por tanto, consideramos que el factor determinante asociado al alto riesgo puede ser el trastorno metabólico global.
12. Como conclusión final derivada de nuestro estudio cabe señalar que:
  - a. La hipertrigliceridemia, y sus asociaciones clínicas se encuentran infradiagnosticadas e infratratadas (más de un 50 % no siguen tratamiento específico)
  - b. La asociación hipertrigliceridemia y HDL bajo es una entidad diferenciada pero no independiente de otros factores, porque se relaciona en su fisiopatología con el síndrome caracterizado por la agrupación de factores de riesgo metabólicos.

- c. El fenotipo de cintura hipertrigliceridémica puede ser empleado como un marcador clínico de esta situación de alto riesgo de origen cardiometabólico.

## **VIII.- BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- European Cardiovascular Disease Statistics. 2008. <http://www.heartstats.org/datapage.asp>.
- 2.- Annual Report of the EHN activities and its members in 2008. <http://www.ehnheart.org/publications/annual-reports.html>.
- 3.- Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4–14.
- 4.- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European Society of Cardiology (ESC) Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2007; 28: 2375–2414.
- 5.- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e149–e161.
- 6.- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–2015.

- 7.- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–1057.
- 8.- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of highdose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1405–1410.
- 9.- Ahmed S, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E. Acute coronary syndromes and diabetes: is intensive lipid lowering beneficial? Results of the PROVE IT-TIMI 22 trial. *Eur Heart J* 2006; 27:2323–2329.
- 10.- Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, et al. Treating to New Targets Investigators. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919–928.
- 11.- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724–730.

- 12.- Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301–1310.
- 13.- Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 890–896.
- 14.- Wolfram RM, Brewer HB, Xue Z, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Waksman R. Impact of low high-density lipoproteins on in-hospital events and one-year clinical outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction acute coronary syndrome treated with drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2006; 98:711–717.
- 15.- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316: 823–828.
- 16.- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.

- 17.- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. Diabetes Care 2008; 31(Suppl. 1): S12–S54. Updated 2009: Executive summary: standards of medical care in diabetes-2009. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl. 1): S6–S12.
- 18.- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL, American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. Diabetes Care 2008; 31: 811–821.
- 19.- Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult—2009 recommendations. Can J Cardiol 2009; 25: 567–579.
- 20.- Ginsberg HN. New perspectives on atherogenesis. Role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Circulation 2002; 106: 2137–2142.
- 21.- Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. Circulation 2004; 109: 1918–1925.
- 22.- Vergeer M, Holleboom AG, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA. The HDL hypothesis: does high-density lipoprotein protect from atherosclerosis? J Lipid Res 2010; 51: 2058–2073.



- 23.- Rye KA, Bursill CA, Lambert G, Tabet F, Barter PJ. The metabolism and antiatherogenic properties of HDL. *J Lipid Res* 2009; 50 (suppl): S195–S200.
- 24.- Havel RJ. Triglyceride-rich lipoproteins and plasma lipid transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 9–19.
- 25.- Lassel TS, Guerin M, Auboiron S, Guy-Grand B, Chapman MJ. Evidence for a cholesteryl ester donor activity of LDL particles during alimentary lipemia in normolipidemic subjects. *Atherosclerosis* 1999; 147: 41–48.
- 26.- Chan DC, Watts GF. Dyslipidaemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: pathogenesis, priorities, pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 13–30.
- 27.- Fisher EA. GPIHBP1: lipoprotein lipase’s ticket to ride. *Cell Metab* 2010; 12: 1–2.
- 28.- Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidaemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006; 58: 342–374.
- 29.- Horowitz BS, Goldberg IJ, Merab J, Vanni T, Ramakrishnan R, Ginsberg HN. Increased plasma and renal clearance of an exchangeable pool of apolipoprotein A-I in subjects with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *J Clin Invest* 1993; 91: 1743–1776.

- 30.- Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1009–1017.
- 31.- Brouwers MC, de Graaf J, van Greevenbroek MM, Schaper N, Stehouwer CD, Stalenhoef AF. Novel drugs in familial combined hyperlipidemia: lessons from type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 530–538.
- 32.- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544–1568.
- 33.- Wijsman EM, Rothstein JH, Igo RP Jr, Brunzell JD, Motulsky AG, Jarvik GP. Linkage and association analyses identify a candidate region for apoB level on chromosome 4q32.3 in FCHL families. *Hum Genet* 2010; 127: 705–719.
- 34.- Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 551–561.
- 35.- European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853.
- 36.- Smith EB, Slater RS. The microdissection of large atherosclerotic plaques to give morphologically and topographically defined fractions for analysis. 1. The lipids in the isolated fractions. *Atherosclerosis* 1972; 15: 37–56.

- 37.- Rohrer L, Ohnsorg PM, Lehner M, Landolt F, Rinninger F, von Eckardstein A. High-density lipoprotein transport through aortic endothelial cells involves scavenger receptor BI and ATP-binding cassette transporter G1. *Circ Res* 2009; 104: 1142–1150.
- 38.- Nordestgaard BG, Stender S, Kjeldsen K. Reduced atherogenesis in cholesterol-fed diabetic rabbits giant lipoproteins do not enter the arterial wall. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 421–428.
- 39.- Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, Colyvas N, Chaumeton AH, Tweedie-Hardman J, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1994; 14: 1767–1774.
- 40.- Daugherty A, Lange LG, Sobel BE, Schonfeld G. Aortic accumulation and plasma clearance of b-VLDL and HDL: effects of diet-induced hypercholesterolemia in rabbits. *J Lipid Res* 1985; 26: 955–963.
- 41.- Proctor SD, Mamo JCL. Retention of fluorescent-labelled chylomicron remnants within the intima of the arterial wall—evidence that plaque cholesterol may be derived from post-prandial lipoproteins. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 497–504.
- 42.- Goldstein JL, Ho YK, Brown MS, Innerarity TL, Mahley RW. Cholesteryl ester accumulation in macrophages resulting from receptor-mediated uptake and degradation of hypercholesterolemic canine beta-very low density lipoproteins. *J Biol Chem* 1980; 255: 1839–1848.

- 43.- Pitas RE, Innerarity TL, Mahley RW. Foam cells in explants of atherosclerotic rabbit aortas have receptors for beta-very low density lipoproteins and modified low density lipoproteins. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 2–12.
- 44.- Alaupovic P, Mack WJ, Knight-Gibson C, Hodis HN. The role of triglyceride-rich lipoprotein families in the progression of atherosclerotic lesions as determined by sequential coronary angiography from a controlled clinical trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 715–722.
- 45.- Grønholdt ML, Nordestgaard BG, Nielsen TG, Sillesen H. Echolucent carotid artery plaques are associated with elevated levels of fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins. *Stroke* 1996; 27: 2166–2172.
- 46.- Zheng XY, Liu L. Remnant-like lipoprotein particles impair endothelial function: direct and indirect effects on nitric oxide synthase. *J Lipid Res* 2007; 48: 1673–1680.
- 47.- Giannattasio C, Zoppo A, Gentile G, Failla M, Capra A, Maggi FM, et al. Acute effect of high-fat meal on endothelial function in moderately dyslipidemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 406–410.
- 48.- Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60: 473–485.

- 49.- Alipour A, van Oostrom AJ, Izraeljan A, Verseyden C, Collins JM, Frayn KN, et al. Leukocyte activation by triglyceride-rich lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 792–797.
- 50.- Ting HJ, Stice JP, Schaff UY, Hui DY, Rutledge JC, Knowlton AA, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prime aortic endothelium for an enhanced inflammatory response to tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 2007; 100: 381–390.
- 51.- Wang L, Gill R, Pedersen TL, Higgins LJ, Newman JW, Rutledge JC. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation. *J Lipid Res* 2009; 50: 204–213.
- 52.- Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996; 94: 2013–2020.
- 53.- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–671.
- 54.- Sambola A, Osende J, Hathcock J, Degen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity. *Circulation* 2003; 107: 973–977.
- 55.- Moyer MP, Tracy RP, Tracy PB, van't Veer C, Sparks CE, Mann KG. Plasma lipoproteins support prothrombinase and other procoagulant enzymatic complexes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 458–465.

- 56.- Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792–1801.
- 57.- Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262: 157–172.
- 58.- Rutti S, Ehses JA, Sibling RA, Prazak R, Rohrer L, Georgopoulos S, et al. Low- and high-density lipoproteins modulate function, apoptosis, and proliferation of primary human and murine pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 2009; 150: 4521–4530.
- 59.- Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, Tuch BE, Tabet F, Heather AK, Rye KA. Effects of high-density lipoproteins on pancreatic beta-cell insulin secretion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1642–1648.
- 60.- Getz GS, Reardon CA. High-density lipoprotein function in regulating insulin secretion: possible relevance to metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1497–1499.
- 61.- Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PA. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006; 98: 1352–1364.
- 62.- Tso C, Martinic G, Fan WH, Rogers C, Rye KA, Barter PJ. High-density lipoproteins enhance progenitor-mediated endothelium repair in mice. *Arterioscler Thrombosis Vasc Biol* 2006; 26: 1144–1149.

- 63.- Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SP, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2071–2077.
- 64.- Wilhelm AJ, Zabalawi M, Grayson JM, Weant AE, Major AS, Owen J, Bharadwaj M, et al. Apolipoprotein A-I and its role in lymphocyte cholesterol homeostasis and autoimmunity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 843–849.
- 65.- Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ, Fazio S, Hussain MM, Kontush A, et al. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events. *Clin Chem* 2011; 57: 392–410.
- 66.- Epand RM, Stafford A, Leon B, Lock PE, Tytler EM, Segrest JP, Anantharamaiah GM. HDL and apolipoprotein A-I protect erythrocytes against the generation of procoagulant activity. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1775–1783.
- 67.- Griffin JH, Kojima K, Banka CL, Curtiss LK, Fernandez JA. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999; 103: 219–227.
- 68.- Nofer JR, Walter M, Kehrel B, Wierwille S, Tepel M, Seedorf U, Assmann G. HDL3-mediated inhibition of thrombin-induced platelet aggregation and fibrinogen binding occurs via decreased production of phosphoinositide-derived second messengers 1,2-diacylglycerol and inositol 1,4,5-tris-phosphate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 861–869.

- 69.- Patel S, Drew BG, Nakhla S, Duffy SJ, Murphy AJ, Barter PJ, et al. Reconstituted high-density lipoprotein increases plasma high-density lipoprotein anti-inflammatory properties and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 962–971.
- 70.- Calkin AC, Drew BG, Ono A, Duffy SJ, Gordon MV, Schoenwaelder SM, et al. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates platelet function in individuals with type 2 diabetes mellitus by promoting cholesterol efflux. *Circulation* 2009; 120: 2095–2104.
- 71.- Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 127–135.
- 72.- Rubin EM, Krauss RM, Spangler EA, Verstuyft JG, Clift SM. Inhibition of early atherogenesis in transgenic mice by human apolipoprotein AI. *Nature* 1991; 353: 265–267.
- 73.- Badimon JJ, Badimon L, Fuster V. Regression of atherosclerotic lesions by high density lipoprotein plasma fraction in the cholesterol-fed rabbit. *J Clin Invest* 1990; 85: 1234–1241.
- 74.- Chiesa G, Monteggia E, Marchesi M, Lorenzon P, Laucello M, Lorusso V, et al. Recombinant apolipoprotein A-I(Milano) infusion into rabbit carotid artery rapidly removes lipid from fatty streaks. *Circ Res* 2002; 90: 974–980.



- 75.- Spieker LE, Sudano I, Hurlimann D, Lerch PG, Lang MG, Binggeli C, et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men. *Circulation* 2002; 105: 1399–1402.
- 76.- Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Cooper CJ, Yasin M, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2292–2300.
- 77.- Tardif JC, Gregoire J, L’Allier PL, Ibrahim R, Lesperance J, Heinonen TM, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1675–1682.
- 78.- Shaw JA, Bobik A, Murphy A, Kanellakis P, Blombery P, Mukhamedova N, et al. Infusion of reconstituted high-density lipoprotein leads to acute changes in human atherosclerotic plaque. *Circ Res* 2008; 103: 1084–1091.
- 79.- Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.
- 80.- Taskinen MR. Type 2 diabetes as a lipid disorder. *Curr Mol Med* 2005; 5: 297–308.

- 81.- Hodoglugil U, Williamson DW, Mahley RW. Polymorphisms in the hepatic lipase gene affect plasma HDL-cholesterol levels in a Turkish population. *J Lipid Res* 2010; 51: 422–430.
- 82.- Mahley RW, Palaogiu KE, Atak Z, Dawaon-Pepin J, Langlois A-M, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839–859.
- 83.- Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6: 92.
- 84.- Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S, Cederholm J, Eliasson B. Blood lipids in 75 048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2011; 18: 97–105.
- 85.- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121–137.
- 86.- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Non-LDL-related dyslipidemia and coronary risk: a case-control study. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7: 204–212.

- 87.- Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 2–14.
- 88.- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213–219.
- 89.- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
- 90.- Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA* 2008; 300: 2142–2152.
- 91.- Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8–15.
- 92.- Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 32–47.

- 93.- The Emerging Risk Factors Collaboration. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
- 94.- Mahley RW, Rall SC Jr. Type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia): the role of apolipoprotein E in normal and abnormal lipoprotein metabolism. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 2001; p: 2705–2960.
- 95.- Benlian P, De Gennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagne SE, Hayden M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996; 335: 848–854.
- 96.- Weinstein MM, Yin L, Tu Y, Wang X, Wu X, Castellani LW, et al. Chylomicronemia elicits atherosclerosis in mice-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 20–23.
- 97.- Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits. *J Lipid Res* 1988; 29: 1491–1500.
- 98.- Amarencu P, Goldstein LB, Messig M, O'Neill BJ, Callahan A 3rd, Sillesen H, et al. SPARCL Investigators. Relative and cumulative effects of lipid and blood pressure control in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels trial. *Stroke* 2009; 40: 2486–2492.

- 99.- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
- 100.- Cholesterol Treatment Trialists CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- 101.- Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: 92.
- 102.- Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, Libby P, Gotto AM, Nordestgaard BG, et al. for the JUPITER Trial Study Group. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2010; 376: 333–339.
- 103.- Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453–1460.

104. - Faergeman O, Holme I, Fayyad R, Bhatia S, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Steering Committees of IDEAL and TNT Trials. Plasma triglycerides and cardiovascular events in the Treating to New Targets and Incremental Decrease in End-Points through Aggressive Lipid Lowering trials of statins in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 459–463.

105.- Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P, et al. TNT Study Group, IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation* 2008; 117: 3002–3009.

106.- Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32: 493–498.

107.- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2010; 362: 1563–1574.

- 108.- Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, et al. on behalf of the FIELD Study Investigators. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53: 1846–1855.
- 109.- Millan Nuñez-Cortes J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala X. Dislipemia aterogénica: una llamada de atención sobre su papel en el riesgo residual. *Clin Invest Arterioscl* 2010; 22: 162-166
- 110.- La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear Ch, Barter Ph, Fruchart JC et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435
- 111.- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
- 112.- Carey VJ, Bishop L, Laranjo N, Harshfield BJ, Kwiat C, Sacks FM. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *Am J Cardiol* 2010; 106: 757-763

- 113.- Cabrera M, Sanchez-Chaparro MA, Valdivielso P, Quevedo Aguado L, Catalina Romero C, et al. Prevalence of atherogenic dyslipidemia: association with risk factors and cardiovascular risk in spanish working population."ICARIA" study. *Atherosclerosis* 2014; 235: 562-569
- 114.- Plana N, Ibarretxe D, Cabre A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. Cardiovascular risk perception. *Clin Invest Arterioscl* 2014; 26: 274-284
- 115.- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-1861
- 116.- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2010; 362: 1563–1574
- 117.- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319-335
- 118.- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1459-1504.



119.-Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.

120.- Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. 2008; 31:811–822

121.- Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345-1361

122.-Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, Fayad ZA, Fuster V, Goldstein J, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation* 2012; 125: 1905-1919

123.- Otvos JD, Collins D, Freedman DS, Shalaurova I, Schaefer EJ, McNamara JR, et al. Low-density lipoprotein and high-density lipoprotein particle subclasses predict coronary events and are favorably changed by gemfibrozil therapy in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Circulation* 2006; 113: 1556-1563

- 124.- Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458
- 125.- Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boekholdt SM, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010; 375: 1634-1639
- 126.- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292-333
- 127.- Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Cohn JS, Chapman MJ. Elevated remnant-like particle cholesterol concentration: a characteristic feature of the atherogenic lipoprotein phenotype. *Circulation* 2004; 109: 1918-1925
- 128.- Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 427–436

129.- Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [log(TG)/HDL-C] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids in Health and Disease* 2012, 11:132.

130.- Onat A, Can G, Kaya H, Hergenç G. "Atherogenic index of plasma" (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events. *J Clin Lipidol* 2010; 4: 89-98.

131.- The Look AHEAD Research Group. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-154.

132.- Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 3C-18C

133.- Bonds DE, Craven TE, Buse J, Crouse JR, Cuddihy R, Elam M, et al. Fenofibrate-associated changes in renal function and relationship to clinical outcomes among individuals with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) experience. *Diabetologia* 2012; 55: 1641-1650

134.- Ting RD, Keech AC, Drury PL, Donoghoe MW, Hedley J, Jenkins AJ, et al. FIELD Study Investigators. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care* 2012; 35: 218-225

- 135.- ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233-244
- 136.- Rajamani K, Colman PG, Li LP, Best JD, Voysey M, D'Emden MC, et al. FIELD study investigators: Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): A prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780-1788
- 137.- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013; 34: 1279-1291
- 138.- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-1098
- 139.- Henry RR, Lincoff AM, Mudaliar S, Rabbia M, Chognot C, Herz M: Effect of the dual peroxisome proliferator-activated receptor-alpha/gamma agonist aleglitazar on risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes (SYNCHRONY): a phase II, randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2009; 374: 126-135

140.- Fruchart JC. Selective peroxisome proliferator-activated receptors modulators (SPPARMa): The next generation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha-agonists. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12: 82.

141.- Nicholls SJ, Brewer HB, Kastelein JJ, Krueger KA, Wang MD, Shao M, et al. Effects of the CETP inhibitor evacetrapib administered as monotherapy or in combination with statins on HDL and LDL cholesterol. *JAMA* 2011; 306: 2099-2109

142.- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. dal-OUTCOMES Investigators. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089-99

143.- McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2344-53

144.- Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, et al. LAPLACE-TIMI 57 Investigators. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380: 2007-2017

- 145.- Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Brea Hernando A, Diaz Rodriguez A, Gonzalez Santos P, Hernandez Mijares A et al. Consenso de expertos sobre propuestas para la mejora del manejo de la dislipemia aterogénica. Rev Esp Cardiol 2014; 67: 36-44
- 146.- Millan Nuñez-Cortes J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J y Residual Risk reduction initiative y Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Dislipemia Aterogénica y Riesgo Residual. Estado de la cuestión en 2014. Clin Invest Arterioscl 2014; 26: 287-292
- 147.- García Calzado MC, Millán Núñez-Cortés J. Síndrome Metabólico. Medicine.2005; 9: 2514-2524
- 148.- Krauss RM, Siri PW. Anomalías metabólicas: triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad Clin Endocrinol Metab Nort Am 2004; 2: 377-387
- 149.-Millán J, Mangas Rojas A. Protagonismo de la dislipemia en la diabetes mellitus y el síndrome metabólico. Clin Invest Arterioscl. 2008; 20 (Supl 2); 11-19
- 150.- Barter P. Anomalías metabólicas: lipoproteínas de alta densidad. Clin Endocrinol Metab Nort Am 2004; 2: 367-377
- 151.- Gómez-Coronado Cáceres D. Salida celular y transporte reverso de colesterol. Clin Invest Arterioscl. 2010; 22 (Supl.1): 12-16

152.- Kearney PM Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371:117-125

153.-Ascaso J, González Santos P, Hernández Mijares et al. Management of dyslipemia in the metabolic syndrome. Recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007; 7: 39-58

154.- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421

155.- Reaven GM, Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607

156.- Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34: 416-422

157.- Abbasi F, Brown BW, Lamendola C. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 937-943

158.- Bogardus C, Lillioja S, Mott DM. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985; 248: e286-e291

- 159.- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-359
- 160.- Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y, Hanley AJG, Fortmann SP, Haffner SM, Wagenknecht L. Predictors of the Incident Metabolic Syndrome in Adults: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study Diabetes Care 2004; 27: 3: 788-793
- 161.- Consenso del Grupo de Trabajo: Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes. La resistencia a la insulina y su implicación en múltiples factores de riesgo asociados a diabetes mellitus tipo 2. Med Clin (Barc) 2002; 119: 458-63.
- 162.- Grundy SM. Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? Am J Clin Nutr 2006; 83: 1248-1251
- 163.- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2005; 48: 1684-1699.
- 164.- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from WHO Consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16: 442-443



- 165.- Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Treatment Panel III. JAMA 2001; 285: 2486-2497
- 166.- Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome?. Amer Med 2006; 38: 52-63
- 167.- Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events. Circulation. 2003; 107: 391-397
- 168.- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120: 1640–1645.
- 169.- Alberti KG, Zimmet R, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. Diab med 2007; 24: 451-463
- 170.- Grundy SM. Metabolic Syndrome pandemic. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2008; 28: 629-636
- 171.- Grundy SM. Metabolic Syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 399-404

- 172.- Espinoza Z M, Ruiz F N, Barrios E, Reigosa A, Leal H U, González JC. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina según índice de masa corporal, circunferencia de cintura y cintura hipertrigliceridémica en pacientes adultos. *Revista médica de Chile*. 2009; 137: 1179-1186.
- 173.- Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000; 102: 179-184.
- 174.- Lemieux S, Després J-P, Moorjani S, Nadeau A, et al. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? *Diabetologia*. 1994; 37: 757-764.
- 175.- Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Médicale*. 1947; 30: 339-340.
- 176.- Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol*. 1994; 73: 460-468.
- 177.- Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr*. 1996; 64: 685-693.

- 178.- Lemieux S, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care*. 1996; 19: 983-991.
- 179.- Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1996; 20: 618-624.
- 180.- Meigs JB. Epidemiology of type 2 diabetes and cardiovascular disease: translation from population to prevention: the Kelly West award lecture 2009. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1865-1871.
- 181.- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401-1405.
- 182.- Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am*. 1989; 73: 111-38.
- 183.- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 724-730.

- 184.- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al, ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
- 185.- González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain. DYSIS-Spain Study. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 286-294.
- 186.- Frikke-Schmidt R. Genetic variation in the ABCA1 gene, HDL cholesterol, and risk of ischemic heart disease in the general population. *Atherosclerosis* 2010; 208: 305-316.
- 187.- Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Aizpurúa M, Maciel PM, Reaven GM. Identification of cardiometabolic risk: visceral adiposity index versus triglyceride/HDL cholesterol ratio. *Am J Med*. 2014; 127: 152-157.
- 188.- Christian JB, Juneja MX, Meadowcroft AM, Borden S, Lowe KA. Prevalence, characteristics, and risk factors of elevated triglyceride levels in US children. *Clin Pediatr* 2011; 50: 1103-1109
- 189.- de Giorgis T, Marcovecchio ML, Di Giovanni I, Giannini C, Chiavaroli V, Chiarelli F, et al. Triglycerides-to-HDL ratio as a new marker of endothelial dysfunction in obese prepuberta.l *Eur J Endocrinol*. 2013; 21: 173-180

- 190.- Vieira Cunha Lima SC, Oliveira Lyra C, Bacurau Pinheiro LG, Medeiros de Azevedo PR, Arrais RF, Campos Pedrosa LF. Association between dyslipidemia and anthropometric indicators in adolescents. *Nutr Hosp* 2011; 26: 304-310.
- 191.- Nasreddine L, Naja F, Tabet M, Habbal MZ, El-Aily A, Haikal C et al. Obesity is associated with insulin resistance and components of the metabolic syndrome in Lebanese adolescents. *Ann Hum Biol* 2012; 39: 122-128
- 192.- Connelly PW, Petrasovits A, Stachenko S, MacLean DR, Little JA, Chockalingam A. Prevalence of high plasma triglyceride combined with low HDL-C levels and its association with smoking, hypertension, obesity, diabetes, sedentariness and LDL-C levels in the Canadian population. Canadian Heart Health Surveys Research Group. *Can J Cardiol*. 1999; 15: 428-433
- 193.- Fernández-Bergés D , Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012; 65: 241-248.
- 194.- Laclaustra M, Ordoñez B, León M, Andres EM, Cordero A, Pascual-Calleja I et al. Metabolic síndrome and coronary heart disease among spanish male workers: a case-control study of MESYAS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 510-516

- 195.- Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M. The lipid triad in type 2 diabetes-prevalence and relevance of hypertriglyceridaemia/low high-density lipoprotein syndrome in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 75-79.
- 196.- Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, Romaggioli S, Di Miscio R, Lombardo C, et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014 ; 29: doi: 0.1016/j.numecd.2014.01.010.
- 197.- Snehalatha Ch, Nanditha A, Shetty AS, Ramachandran A. Hypertriglyceridemia either in isolation or in combination with abdominal obesity is strongly associated with atherogenic dyslipidaemia in Asian Indians. *Diab Res & Clin Pract* 2011; 94: 140-145.
- 198.- Sun Y, Li W, Hou X, Wang C, Li C, Zhang, et al. Triglycerides and ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol are better than liver enzymes to identify insulin resistance in urban middle-aged and older non-obese Chinese without diabetes. *Chin Med J.* 2014; 127: 1858-1862.
- 199.- Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262: 157-172.
- 200.- McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139: 802-809

- 201.- Subramanian, Chait A. Hypertriglyceridemia secondary to obesity and diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1821: 819-825.
- 202.- Summer AE, Zhou J, Doumatey A, Imoisili OE, Amoah A, Acheampong J et al. Low HDL-cholesterol with normal triglyceride levels is the most common lipid pattern in west Africans and african americans with metabolic syndrome: Implications for cardiovascular disease prevention. *CVD Prev Control* 2010; 1: 53: 75-80.
- 203.- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among USA adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359
- 204.- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-436.
- 205.- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association, World Heart federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645

- 206.- Goldberg IJ, Eckel RH, McPherson R. Triglycerides and heart disease: still a hypothesis?. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1716-1725
- 207.- Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, McIntyre AD, Ban MR, Martins RA et al. An increased burden of common and rare lipid-associated risk alleles contributes to the phenotypic spectrum of hypertriglyceridemia. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1916-1926
- 208.- Chatterjee C, Sparks DL. Hepatic lipase, high density lipoproteins, and hypertriglyceridemia. *Am J Pathol* 2011; 178: 1429-1433
- 209.- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins in the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1225-1236
- 210.- Talayero BG, Sacks FM. The role of triglycerides in atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 544-552
- 211.- Bersot T, Haffner S, Harris WS, Kellick KA, Morris CM. Hypertriglyceridemia: management of atherogenic dyslipidemia. *J Fam Pract* 2006; 55: S1-S8
- 212.- Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 379-387



- 213.- Schwandt P, Bertsch T, Hass GM. Anthropometric screening for silent cardiovascular risk factors in adolescents: the PEP Family Heart Study. *Atherosclerosis* 2010; 211: 667-71.
- 214.- Irlbeck T, Massaro JM, Bamberg F, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Fox CS. Association between single-slice measurements of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with volumetric measurements: the Framingham Heart Study. *Int J Obes* 2010; 34: 781-787.
- 215.- DeBacker G, Ambrosini E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallangeville J, et al. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601–1610.
- 216.- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. For the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
- 217.-Lee CMY, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 646-653.
- 218.- Janiszewski PM, Ross R, Despres JP, Lemieux I, Orlando G, Carli F et al. Hypertriglyceridemia and Waist Circumference predict cardiovascular risk among HIV patients: a cross-sectional study. *PLoS One* 2011; 6 (9): e25032.

- 219.-Bernal E, Marín I, Muñoz A, Sabán J, Sarabia F, García-Medina A, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype is a risk factor for subclinical atherosclerosis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Med Clin (Barc)* 2012; 139: 561-565.
- 220.- Wakabayashi I, Daimon T. Receiver-operated characteristics (ROCs) of the relationships between obesity indices and multiple risk factors (MRFs) for atherosclerosis at different ages in men and women. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55: 96-100.
- 221.- Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, Almeras N, Lamarche B, Cantin B et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology?. *Can J Cardiol* 2007; 23 (suppl B): 23B-31B.
- 222.- Egeland GM, Cao Z, Young TK. Hypertriglyceridemic-waist phenotype and glucose intolerance among Canadian Inuit: The International Polar Year Inuit Health Survey for Adults 2007-2008. *CMAJ* 2011; 183: E553-E558.
- 223.-Radenković SP, Kocić RD, Pešić MM, Dimić DN, Golubović MD, Endokrynol Pol, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype and metabolic syndrome by differing criteria in type 2 diabetic patients and their relation to lipids and blood glucose control. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 316-323.

- 224.-Bardini G, Dicembrini I, Pala L, Cresci B, Rotella CM. Hypertriglyceridemic waist phenotype and beta-cell function in subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine* 2011; 28: 1299-1233.
- 225.- Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2534-2540.
- 226.- Nicklas BJ, Penninx BW, Cesari M, Kritchevski SB, Newman AB, Kanaya AM et al. Association of visceral adipose tissue with incident myocardial infarction in older men and women: The Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 741-749
- 227.-Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity* 2006; 14: 336-341
- 228.- DesprésJP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006; 444: 881-887
- 229.- Schröder H, Ramos R, Baena-Díez JM, Mendez MA, Canal DJ, Fito M, Sala J, et al. Determinants of the transition from a cardiometabolic normal to abnormal overweight/obese phenotype in a Spanish population. *Eur J Nutr* 2014; 53: 1345-1353.

- 230.- Lemieux I, Almeras N, Mauriège P, Blanchet C, Dewailly E, Bergeron J et al. Prevalence of “hypertriglyceridemic waist” in men who participated in the Quebec Health Survey: association with atherogenic and diabetogenic metabolic risk. *Can J Cardiol* 2002; 18: 725-732
- 231.- Kahn HS, Valdez R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 928-934
- 232.-Bailey DP, Savory LA, Denton SJ, Davies BR, Kerr CJ. The hypertriglyceridemic waist, waist-to-height ratio, and cardiometabolic risk. *J Pediatr* 2013; 162: 746-752.
- 233.-Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP, Wareham NJ, Kastelein J, Khaw JK, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *CMAJ* 2010; 1427-1432.
- 234.-McNamara JR, Jenner JL, Li Z, Wilson PW, Schaefer EJ. Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscl Thromb* 1992; 12: 1284-1290.
- 235.-Onat A, Can G, Örnek E, Sansoy V, Aydın M, Yüksel H. Abdominal obesity with hypertriglyceridaemia, lipoprotein (a) and apolipoprotein A-I determine marked cardiometabolic risk. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 1129-1139.

236.-Czernichow S, Bruckert E, Bertrais S, Galan P, Hercberg S, Oppert J-M. Hypertriglyceridemic waist and 7.5-year prospective risk of cardiovascular disease in asymptomatic middle-aged men. *Inter J Obes* 2007; 791–796.

237.-Samadi S, Bozorgmanesh M, Khalili D, Momenan A, Sheikholeslami F, Azizi F, Hadaegh F. Hypertriglyceridemic waist: the point of divergence for prediction of CVD vs mortality: Tehran Lipid and Glucose Study. *Int J Cardiol* 2013; 165: 260-265.

238.-Gomez Huelgas R, Bernal Lopez MR, Villalobos J, Mancera Romero J, Baca Osorio AJ, Jansen J et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (Multidisciplinary Intervention in Primary Care). *Int J Obes* 2011; 35: 292-299.

239.-Solati M, Ghanbarian A, Rahmani M, Sarbazi N, Allahverdian S, Azizi F. Cardiovascular risk factors in males with hypertriglyceridemic waist (Tehran Lipid and Glucose Study). *Int J Obes Relat Disord* 2004; 28: 706-709

240.-Blackburn P, Lemieux I, Alméras N, Bergeron J, Côté M, Tremblay A, Lamarche B, Després JP. The hypertriglyceridemic waist phenotype versus the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation clinical criteria to identify high-risk men with an altered cardiometabolic risk profile. *Metabolism* 2009; 58: 1123-1130.

- 241.-Nawabzad R, Champin B. Concordance between three definitions for metabolic syndrome (Hypertriglyceridemic waist, National Cholesterol Education Program, International Diabetes Federation), and prevalence of the syndrome in a French Population. *Rev Prat* 2010 ;60(10 Suppl):15-23.
- 242.-Blackburn P, Lamarche B, Couillard C, Pascot A, Bergeron N, Prud'homme D et al. Postprandial hyperlipidemia: another correlate of the “hypertriglyceridemic waist” phenotype in men. *Atherosclerosis* 2003; 171: 327-336
- 243.-Yu D, Huang J, Hu D, Chen J, Cao J, Li J. Is an appropriate cutoff of hypertriglyceridemic waist designated for type 2 diabetes among Chinese adults?. *Clin Nutr* 2010; 29: 192-198.
- 244.-Díaz-Santana MV, Suárez EL, Ortiz AP, Guzmán M, Pérez CM. Association Between the Hypertriglyceridemic Waist Phenotype, Prediabetes, and Diabetes Mellitus Among Adults in Puerto Rico. *J Immigr Minor Health* 2014. doi: 10.1007/s10903-014-9985-y
- 245.-Du T1, Sun X, Huo R, Yu X. Visceral adiposity index, hypertriglyceridemic waist and risk of diabetes: the China Health and Nutrition Survey 2009. *Int J Obes* 2014; 38: 840-847.
- 246.-Guerrero-Romero F, Rodríguez-Moran M. Hypertriglyceridemia is associated with development of metabolic glucose disorders, irrespective of glucose and insulin levels: A 15-year follow-up study. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 265-269.

247.-Ascaso JF, Millan J, Mateo R, Ruiz A, Suarez Tembra M, Borrallo RM et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease prevalence in a population with hipertriglyceridemia. Eur J Intern Med 2011; 22: 177-181

## **IX.- Anexo**



## **Índice de Tablas y Figuras**

### **Tablas**

Tabla 1. Factores de riesgo y perfil lipídico asociados a HTG con HDLb ó DNL. Página 78.

Tabla 2. Tipos de HTGs asociadas al síndrome HTG + HDLb. Página 81

Tabla 3. Parámetros antropométricos asociados al síndrome HTG + HDLb. Página 82

Tabla 4. Asociación del estilo de vida al síndrome HTG + HDLb. Página 84

Tabla 5. Tratamientos cardiovasculares (excluidos hipolipemiantes). Página 85

Tabla 6. Tratamientos hipolipemiantes. Porcentaje de pacientes en los distintos grupos de HTG con HDLb ó DNL. Página 86

Tabla 7. Factores asociados al síndrome HTG + HDLb (análisis univariante). Página 89

Tabla 8. Factores asociados a HTG + HDLb (análisis multivariante). Página 89

Tabla 9. Cifra media de variables/criterios empleados para el diagnóstico de SM (grupo total y por género). Página 90

Tabla 10. Cifra media de variables/criterios para SM por ATPIII e IDF. Página 92

Tabla 11. Cifra media de variables/criterios para el diagnóstico de SM según grupos de edad. Página 94

Tabla 12. Prevalencia de Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus según cifra de triglicéridos. Página 96

Tabla 13. Prevalencia de Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus asociadas a HTG en sujetos con SM, según criterios ATPIII e IDF. Página 96

Tabla 14. Prevalencia de cintura hipertrigliceridémica (CHTG) según criterios ATPIII e IDF. Página 97

Tabla 15. Cifra media de variables/criterios de SM por ATPIII e IDF en pacientes con CHTG. Página 99

Tabla 16. Prevalencia de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus en pacientes con CHTG según criterios de ATPIII e IDF. Página 99

Tabla 17. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM según diferentes criterios. Página 101

Tabla 18. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM según criterios ATPIII. Página 102

Tabla 19. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con SM según criterios IDF. Página 102

## **Figuras**

Figura 1. Antecedentes familiares. Página 74

Figura 2. Antecedentes personales. Lesión de órganos diana. Página 75

Figura 3. Antecedentes personales. Accidentes vasculares. Página 76

Figura 4. Presión arterial en relación con la presencia de síndrome HTG + HDLb. Página 77

Figura 5. Glucosa y HbA1c en relación con la presencia de síndrome HTG + HDLb.

Página 77

Figura 6. Perfil lipídico en relación con la presencia de síndrome HTG + HDLb. Página

79

Figura 7. Cifra de cHDL en los individuos con HTG + HDLb y patología metabólica asociada. Página 80

Figura 8. Asociaciones antropométricas del síndrome HTG + HDLb. Página 83

Figura 9. Asociaciones clínicas metabólicas del síndrome HTG + HDLb. Página 84

Figura 10. Tratamientos hipolipemiantes. Página 87

Figura 11. Tratamientos hipolipemiantes en combinación. Página 88

Figura 12. Prevalencia de SM según ATPIII e IDF. Página 91

Figura 13. Número de criterios presentes para el diagnóstico de SM. Página 92

Figura 14. Prevalencia de SM en relación con la edad según ATPIII e IDF. Página 93

Figura 15. Prevalencia de SM en relación con la cifra de triglicéridos según ATPIII e IDF. Página 95

Figura 16. Prevalencia de SM en sujetos con cintura hipertrigliceridémica. Página 98

Figura 17. Prevalencia de enfermedad cardiovascular (distintos síndromes clínicos) en sujetos con SM por ATPIII. Página 100

Figura 18. Prevalencia de enfermedad cardiovascular (distintos síndromes clínicos) en sujetos con SM por IDF. Página 101

Figura 19. Prevalencia de enfermedad cardiovascular (distintos tipos) según cifra de triglicéridos. Página 103